

ÜBER DIE WIRKUNG VON BENZARON
AUF DAS ÄTHOXYSKLEROL-
UND ETACRYNSÄURE-ÖDEM
AM HINTERLAUF DER KATZE
IN CHLORALOSE-NARKOSE

Stephan Zollner

1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität München

Direktor: Prof.Dr. Wolfgang Forth

ÜBER DIE WIRKUNG VON BENZARON AUF DAS ÄTHOXYSKLEROL-
UND ETACRYNSÄURE-ÖDEM AM HINTERLAUF DER KATZE IN
CHLORALOSE-NARKOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stephan Zollner

aus

München

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Felix

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.1.1982



Für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit und für die Hilfsbereitschaft bei ihrer Abfassung danke ich Herrn Prof. Dr. Wolfgang Felix.

Großer Dank gilt auch Frau Steigerwald und Fräulein Schubert, die mich in allen technischen Belangen stets freundlich unterstützt und beraten haben.

Meinen Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

<u>I. Einleitung</u>	I
<u>II. Methodik</u>	3
1. Versuchstiere und Narkose	3
2. Präparation	3
3. Versuchsanordnung	4
4. Fortlaufend registrierte Meßgrößen	6
5. Intermittierend gemessene Größen	7
6. Bestimmung von Flüssigkeits- u. Eiweißgehalt des Gewebes	11
7. Versuchsablauf	12
<u>III. Diskussion der Methodik</u>	14
<u>IV. Verwendete Substanzen</u>	18
<u>V. Ergebnisse</u>	20
1. Flüssigkeits- u. Eiweißgehalt	20
2. Venenvolumen	29
3. Kapillärer Filtrationskoeffizient (CFC)	34
4. Postkapillärer Widerstand, isogravimetrischer Kapillardruck und kolloidosmotischer Druck der Plasmaproteine	37
5. Präkapillärer Widerstand	40
6. Restliche Meßgrößen	41
<u>VI. Diskussion der Ergebnisse</u>	42
1. Flüssigkeits- u. Eiweißgehalt	42
2. Venenvolumen	47
3. CFC	49
4. Isogravimetrischer Kapillardruck	51
5. Postkapillärer Widerstand	52
6. Präkapillärer Widerstand	53
<u>VII. Zusammenfassung</u>	55
<u>VIII. Literaturverzeichnis</u>	57
Lebenslauf	63

I. Einleitung

Neben chirurgischen und physikalischen Maßnahmen spielen in der Phlebologie, insbesondere bei der Therapie der venösen Insuffizienz und ihrer Folgeerscheinungen, entsprechend der Vielfalt der Ursachen und Symptome verschiedenartigste Pharmaka eine Rolle:

Fibrinolytika, Antikoagulantien, Antiphlogistika und Erythrozytenaggregationshemmer zur Beeinflussung der Blutviskosität;

gefäßwirksame Pharmaka mit Wirkung auf die Durchblutung und den kontraktilen Tonus der Gefäße;

Diuretika zur Ausschwemmung bestehender Ödeme, bei für Eiweiß nicht durchlässiger Kapillarmembran;

sowie sogenannte "Venenmittel". Diese, besser protektiv antiödematös wirkende Pharmaka (FISCHER 1969) genannt, vermindern neben z.T. venentonisierenden, fibrinolytischen, antithrombotischen, kapillarresistenz-steigernden Eigenschaften die Kapillarpermeabilität, ohne dabei, wie die nicht-steroidalen Antiphlogistika, die Synthese der Prostaglandine zu hemmen. Sie vermögen die Entstehung von Ödemen zu verhindern oder abzuschwächen und haben damit vor allem Bedeutung in der Prophylaxe der chronisch-venösen Insuffizienz, denn morphologische Veränderungen der Gefäßwände rückgängig zu machen sind sie nicht imstande (FELIX 1975).

Der Wirkungsmechanismus dieser Pharmaka, zu denen vor allem das Aescin und manche Flavonoide, sowie evtl. auch manche β -Sympathomimetika zählen, ist bisher noch nicht bekannt. Ihre Wirkung wurde durch die Hemmung von Ödemen nachgewiesen, die in Tierversuchen, um nur einige zu nennen, mittels Chloroform, Histamin (AMBROSE und DE EDS 1947), Prokain (RICHARDS und KRUETER 1948), Eiweiß (GROSS 1950), Kaolin (LORENZ und REIFFER 1967), Dextran (HAMMERSEN und MÖHRING 1968) usw. im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen erzeugt wurden. Auch am Menschen wurde eine entsprechende Wirkung gefunden (SCHNEIDER und FISCHER 1969). Ihr Nachteil besteht jedoch z.T. in der schlechten Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt.

Eine in dieser Hinsicht wesentlich wirksamere Substanz (BROEK-HUYSEN 1975) mit ödemprotektiven Eigenschaften ist das Benzaron aus der Gruppe der 3-Benzoyl-Benzofurane. Benzaron ist in dieser Beziehung die wirksamste Substanz aus der genannten Gruppe (DELTOUR et al. 1963).

Die Minderung der Kapillarpermeabilität durch Benzaron wurde experimentell an Ratten und Kaninchen gezeigt (CHARLIER et al. 1963). Entsprechend der durch VINCENT (1959) modifizierten Methode von AMBROSE und DE EDS (1947) wurde nach i.v. Injektion von Trypanblau und Erzeugung eines cutanen Ödems mittels Chloroform die Farbstoffdiffusion in den geschädigten Hautbezirk gemessen.

In dieser Arbeit wurde nun mit einer Methode, die neben quantitativen Messungen der Ausprägung des Ödems in Muskeln und Haut, Aussagen über den transkapillären Flüssigkeitsaustausch und über Venenreaktionen zuläßt, der Einfluß von Benzaron auf die mittels Äthoxysklerol^R und Etacrynsäure am Katzenhinterlauf erzeugten morphologischen Ödeme untersucht, wobei die ödemerzeugenden Pharmaka i.a. appliziert wurden.

II. METHODIK

1. Versuchstiere und Narkose

Zur Auswertung herangezogen wurden Versuche an 21 männlichen und weiblichen Katzen mit einem Gewicht von 1,85 - 3,6 kg. Bei 12 Katzen diente Äthoxysklerol^R, bei 9 Katzen Etacrynsäure als ödem-erzeugende Substanz.

Zur Narkotisierung erhielten die Tiere über eine Magensonde 60 mg Chloralose/kg Körpergewicht gelöst in physiologischer Kochsalz-lösung etwa 1 Std. vor Beginn der Präparation. Bei 12 Tieren wurde zusätzlich 1 - 3 ml Ketanest i.m. gespritzt, um durch Umweltein-flüsse ausgelöste Muskelreflexe zu unterbinden. Somit wurde eine, während der gesamten Versuchsdauer von 7 - 8 Stunden anhaltende genügend tiefe Narkose erreicht. Ein Tier erhielt unmittelbar nach der Präparation 2 ml Suprifen und 10 ml Makrodex i.v., um den Blutdruck zu stabilisieren und Blutverluste durch die Präparation auszugleichen.

2. Präparation

An beiden hinteren Extremitäten wurden nach Durchtrennung der Oberschenkelhaut durch einen etwa 3 cm langen Schnitt vom Lig. inguinale nach distal und der Unterbindung eröffneter Hautgefäße, die A. und V. femoralis, sowie der N. ischiadicus freipräpariert. An einer Extremität, dem sog. "Ödembein", wurden im weiteren alle arteriellen und venösen Äste der Femoralgefäße unterbunden. Dieses Bein wurde während des Versuches mit der ödemerzeugenden Substanz perfundiert. An der anderen Extremität dem sog. "Kontroll-bein", aus dem im Verlauf der Messungen die Blutversorgung des "Ödembeins" aufrechterhalten wurde und das als Referenzgröße für Wasser- und Eiweißgehalt diente, wurde nur die A. circumflexa ab-gebunden, zur Ausschaltung einer evtl. bestehenden Verbindung zum "Ödembein". Alle Femoralgefäße wurden unterbunden und das Blut durch ein System aus PVC-Schläuchen geleitet (siehe Versuchsan-ordnung). Die Schläuche wurden vor Beginn des Versuches mit physio-logischer Kochsalzlösung gefüllt, in der Heparin (Liquemin^R, 2000 U.S.P.E./kg) gelöst war, um Luftembolie und Thrombenbildung zu vermeiden. Anschließend wurde die Muskulatur des "Ödembeins"

oberhalb der Einbindestelle in zwei Paketen mit 0,5 cm breiten Plastikbändern abgeschnürt.

A. und V. femoralis und der N. ischiadicus wurden geschont. Neben der Unterbindung der Seitenäste der A. femoralis war mit dieser Maßnahme gesichert, daß der Kollateralkreislauf vollständig ausgeschaltet war. Nur so ist eine exakte Messung des Venenvolumens gewährleistet und eine systemische Wirkung des gefäßschädigenden Pharmakons auszuschließen.

Außerdem wurde in der dargestellten V. brachialis eine Flügelkanüle fixiert, die als venöser Zugang diente. Über eine in die Trachea eingebundene Glaskanüle konnten die Luftströmung registriert, bei Bedarf beatmet und die Atemwege freigehalten werden.

3. Versuchsanordnung

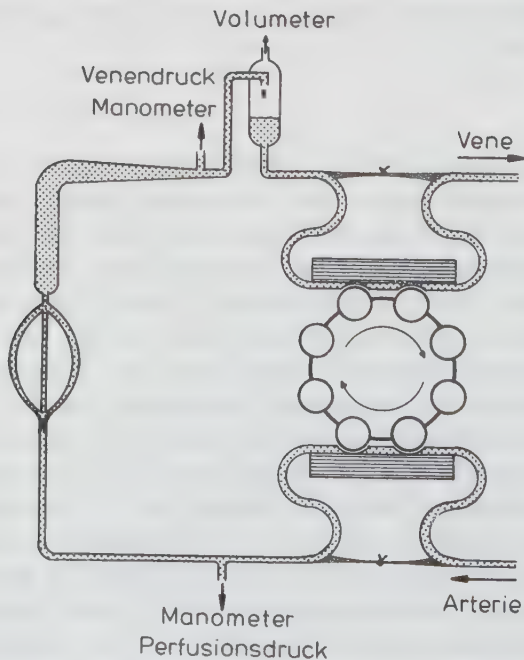


Abb. 1 Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

Die Unterbindungsstelle der A. femoralis des "Kontrollbeins" wird mit einem ringförmigen Schlauchstück überbrückt und so eine normale Durchblutung aufrechterhalten. Eine Abzweigung im Ring leitet das Blut über eine Rollpumpe zur Erzeugung einer pulsformigen Strömung zur A. femoralis des "Ödembeins", gelangt aus der Vene in eine Überlaufkammer und von dieser zurück zur Pumpe. Danach wird das venöse Blut wieder über ein ringförmiges Anschlußstück der V. femoralis des "Kontrollbeins" zugeführt. Daneben besteht die Möglichkeit unabhängig vom Kreislauf das "Ödembein" mit Lösungen zu perfundieren. Dies geschieht über einen Zufluß am arteriellen Schenkel des Schlauchsystems und über einen Abfluß am venösen Schenkel nach Passieren der Pumpe.

Der Perfusionsdruck wird über eine Abzweigung zwischen Pumpe und A. femoralis des "Ödembeins", der venöse Ausflußdruck durch eine solche zwischen Vene und Überlaufgefäß seitenständig gemessen. Das Überlaufgefäß ist in der Höhe verstellbar, so daß der hydrostatische Venendruck (= venöser Ausflußdruck) beliebig reguliert werden kann. Auch die Einstellung negativer Drucke ist möglich.

Die Pumpe erzeugt eine strömungskonstante Perfusion (FELIX, REMIEN, HÄLLFRITZSCH 1971), indem sie arteriell ebensoviel Blut zur Extremität befördert wie sie venös abpumpt. Die Durchblutung bleibt somit unabhängig von Widerstandsänderungen entlang der Gefäßstrecke. Arterielle Widerstandsänderungen haben dadurch keinen Einfluß auf transkapillären Flüssigkeitsaustausch und Venenvolumen.

Die Perfusionsgeschwindigkeit wurde so eingestellt, daß der Perfusionsdruck dem Blutdruck entsprach und über die gesamte Versuchsdauer nicht mehr verändert. Um das Tier vor Auskühlung zu schützen und Einflüsse auf den Perfusionsdruck durch Abkühlung des Blutes im Schlauchsystem zu vermeiden (ABDEL-SAYED et al. 1971), wurde über dem konstant 37°C warmen Operationstisch ein Plastikzelt errichtet, in dem ein Heizgerät stand.

4. Fortlaufend registrierte Meßgrößen

Herz- und Atemfrequenz

Die Herzfrequenz wurde über in die Haut eingebrachte Nadelelektroden aufgezeichnet, der Luftstrom in der Trachea mit einem Thermistor (FELIX 1964), das ist ein temperaturempfindlicher Widerstand, gemessen.

Blutdruck

In die A. femoralis des "Ödembeins" wurde proximal der Abbindestelle ein zuvor blasenfrei mit 0,9 %iger NaCl-Lösung gefüllter PVC-Schlauch eingebunden und an dessen Ende, wie alle Druckwerte, die Blutdruckamplitude mit einem Kristallmembranometer (Fa. HANSEN) gemessen.

Perfusionsdruck

Bei strömungskonstanter Perfusion beeinflussen periphere Widerstandsänderungen im Gegensatz zu physiologischen Verhältnissen nicht die Strömung, sondern den Druck mit dem eine bestimmte Flüssigkeitsmenge pro Zeiteinheit transportiert wird. Da der Druckabfall längs der Gefäße fast gänzlich auf der arteriellen Seite stattfindet, sind Änderungen des Perfusionsdrucks auf einen veränderten präkapillären Widerstand zurückzuführen, vorausgesetzt die Fließeigenschaften des Blutes ändern sich nicht. Der Perfusionsdruck ist so ein Maß für den präkapillären Widerstand.

Venöser Ausflußdruck und arteriovenöse Strömungsdifferenz

Der transmurale Druck (= Differenz zwischen intravasalem und interstitiellem Druck) wird durch Änderungen des venösen Ausflußdrucks direkt beeinflusst. Dieser wurde zu Beginn so eingestellt, daß ein isovolumetrischer Zustand herrschte, d.h. bei vorgegebener Stromstärke das Volumen der Überlaufkammer konstant blieb.

Durch eine arteriovenöse Strömungsdifferenz kommt es zu Abweichungen vom isovolumetrischen Zustand, die sich in Volumenänderungen des Blutes in der Überlaufkammer zeigen. Diese wurden mit

einem Volumeter (FELIX, REMIEN, HÄLLFRITZSCH 1971) gemessen. Sie entsprechen Volumenänderungen der Extremität mit umgekehrtem Vorzeichen. Ein Strömungsungleichgewicht wird ausgelöst durch Änderungen des transkapillären Flüssigkeitsaustausches (Nettofiltration oder -absorption) oder des Venenvolumens, sei es aktiv durch Venenkonstriktion oder -dilatation oder passiv durch einen veränderten transmuralen Druck. Zu- und Abnahme des Venenvolumens sind zeitlich beschränkt, während im Unterschied dazu Nettofiltration und -absorption im allgemeinen längere Zeit bestehen bleiben. Zusätzlich wurde jedoch das Venenvolumen gemessen, um Venenreaktionen von Abweichungen im Flüssigkeitsaustausch festzustellen.

5. Intermittierend gemessene Größen

Blutwerte

Der kolloidosmotische Druck wurde mit dem modifizierten Hansen-Osmometer (MENDLER, SCHRÖCK, SEBENING, MESSMER 1970) im Versuchsverlauf dreimal bestimmt.

Genauso oft wurde der arterielle und venöse pO_2 , pCO_2 , pH mit dem Gas-Check-AVL und der Hämatokrit nach der üblichen Methode gemessen.

Intravasales Blutvolumen

Zur Bestimmung des Venenvolumens wurde die Perfusionspumpe abgestellt, das Überlaufgefäß unter Tierniveau gesenkt und somit ein negativer venöser Ausflußdruck erzeugt (Auslauftechnik NEDOPIL, FELIX, REMIEN 1974).

Einer raschen Volumenzunahme im Überlaufgefäß folgte dabei, entsprechend der durch den gesenkten Kapillardruck hervorgerufenen Nettoabsorptionsrate k_R , eine langsame, die sich einer Geraden annäherte (Abb. 2), deren Steigung k_R darstellt (MELLANDER 1960; JOHNSON und HANSON 1963). Die Gerade mit der Steigung k_R ergibt sich mit genügender Genauigkeit, indem man zwei Punkte der Kurve, entsprechend der zweiten und dritten Minute, verbindet. Der Schnittpunkt der Geraden mit der Volumenachse zu Beginn der

Volumenkurve ergibt dann das um die Nettoabsorption bereinigte intravasale Volumen. Dieses ist repräsentativ für das Venenvolumen (MANZ 1975).

Unmittelbar vor dem intravenösen Volumen wurde der kapilläre Filtrationskoeffizient bestimmt, so daß der Venendruck um 10 mm Hg höher lag als im isovolumetrischen Zustand. Das Volumen bei diesem Ausflußdruck wurde durch Subtraktion der Zunahme des Volumens bei der Druckerhöhung, die aus der CFC-Kurve abgelesen wurde, errechnet.

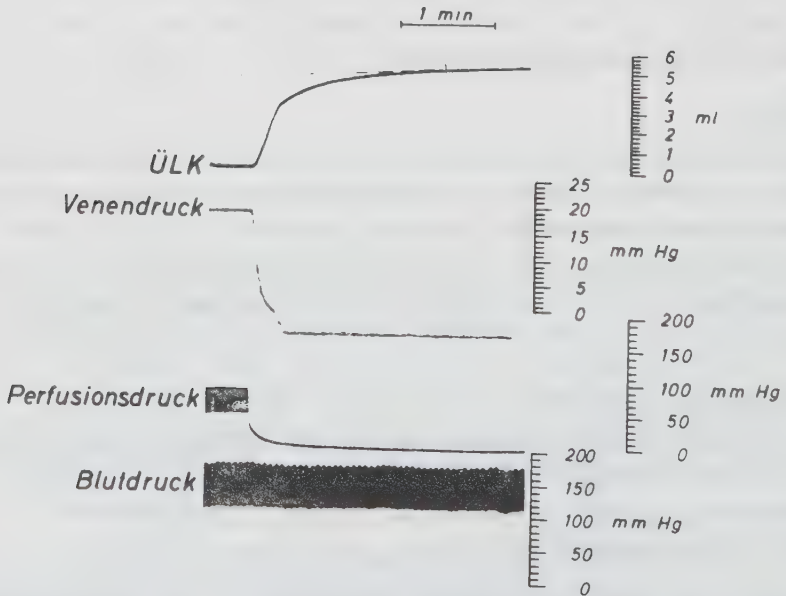


Abb. 2 Bestimmung des Venenvolumens in der hinteren Extremität der Katze durch Absenken des Venendruckes und Abstellen der Perfusion (Originalregistrierung)

Kapillärer Filtrationskoeffizient (CFC)

Ausgehend vom isovolumetrischen Zustand wird der venöse Ausflußdruck rasch um 10 mm Hg erhöht. Dies hat die gleichen Vorgänge wie bei der Messung des intravasalen Volumens zur Folge, jedoch mit ungleichem Vorzeichen (Abb. 3):

Die Venen füllen sich durch die Druckerhöhung und danach wird die Nettofiltration ersichtlich.

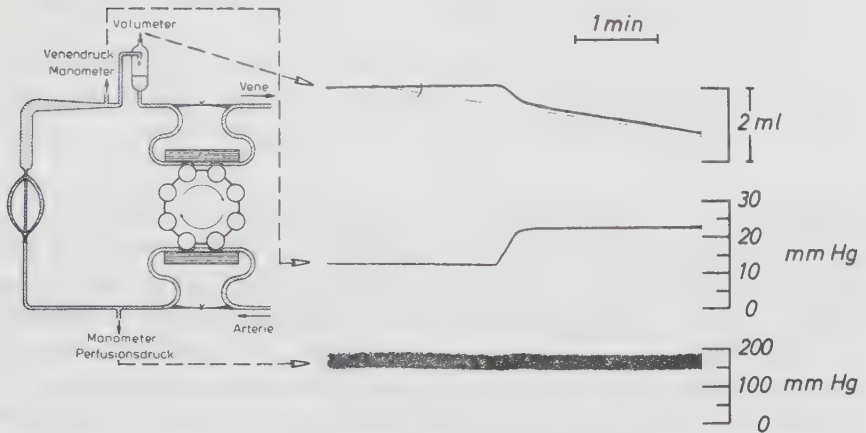


Abb. 3 Schematische Darstellung der Bestimmung des CFC

Zunächst überlagern sich also Volumenzunahme und Filtration (exponentieller Teil der Kurve). Die Filtrationsrate wird als Volumenabnahme der Überlaufkammer entlang der Geraden in der 4. Minute, dividiert durch die Druckdifferenz zum isovolumetrischen Zustand ermittelt. Umrechnung auf 100 g Gewebe ergibt den CFC (PAPPENHEIMER und SOTO-RIVIERA 1948). Seine Dimension wird angegeben $\frac{\text{ml}}{\text{min}} \cdot \text{mm Hg} \cdot 100 \text{ g Gewebe}$.

Der CFC konnte während der Perfusion ödemerzeugender Substanz und der vorausgehenden und nachfolgenden Kochsalzperfusion (siehe Versuchsablauf) nicht gemessen werden. Er wurde errechnet, um Aussagen über die Änderung der Kapillarpermeabilität zu dieser Zeit machen zu können. Dabei gilt:

$$CFC_x = \frac{CFC_o \cdot CFR_x}{CFR_I} \quad (\text{FELIX 1978})$$

CFC_x = gesuchter CFC während Abschnitt II bzw. III des Versuchsablaufs (siehe S. 13)

CFC_o = gemessener CFC im Abschnitt O (normale Perfusion mit Blut vor der "Beinspülung")

CFR_x = gemessene Filtrationsrate während Abschnitt II bzw. III

CFR_I = gemessene Filtrationsrate während Abschnitt I (erste Perfusion mit NaCl)

Isogravimetrischer Kapillardruck und postkapillärer Widerstand

Gemessen wurde der mittlere Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand, der unabhängig von der Blutströmung ist, mit der Zero-flow-Technik (JOHNSON 1965). Dazu wurde die Pumpe abgestellt und mit dem Überlaufgefäß der Ausflußdruck so reguliert, daß keine Nettoflüssigkeitsverschiebungen stattfanden. Der im Gleichgewichtszustand herrschende venöse Ausflußdruck entspricht dem mittleren Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand.

Zur exakten Bestimmung des postkapillären Druckabfalls müßte neben dem venösen Ausflußdruck auch der Druck am Beginn des Venennetzes bekannt sein. Dieser konnte nicht gemessen werden, so daß zur Errechnung des postkapillären Widerstands der isogravimetrische Kapillardruck herangezogen wurde.

Druckköpfe, Thermistor und Volumeter waren an Gleichstrombrücken der Fa. Filbig KG München angeschlossen. Die Messungen wurden mit einem 12-fach Schreiber der Fa. Schwarzer, München aufgezeichnet.

6. Bestimmung von Flüssigkeits- und Eiweißgehalt des Gewebes

Eine Endothelschädigung durch eine ödemerzeugende Substanz führt zu erhöhter Wasser- und Eiweißpermeabilität der kapillären Austauschfläche. Zur Erfassung der ins Gewebe übergetretenen Flüssigkeits- und Proteinmenge wurden je zwei Haut- und Muskelproben von der Außen- und Innenseite des Oberschenkels und vom Unterschenkel bei "Ödem- und Kontrollbein" zu Versuchsende entnommen. Eine der Gewebeproben aus jedem Gebiet diente zur Flüssigkeitsbestimmung, die andere der Messung der aus dem Plasma ins Gewebe gelangten Proteinmenge.

Flüssigkeitsgehalt

Nach Ermittlung des Frischgewichts wurden die Gewebestücke über Nacht bei 120°C getrocknet und anschließend wieder gewogen.

Eiweißgehalt

Die Tiere erhielten eine Infusion mit 50 mg Evansblue 2 %ig / kg mit einer Geschwindigkeit von 10,6 mg/min zur Markierung der Plasmaproteine. Mit der resultierenden Blutkonzentration an Evansblue von etwa 0,05 % erreicht man eine nahezu vollständige Eiweißbindung. Die Farbstoffmenge im Gewebe ist so Ausdruck der Plasmaproteinkonzentration im Gewebe. Diese wurde nach der von BEACH und STEINETZ (1961) angegebenen Methode bestimmt:

Die Gewebeproben werden über Nacht in rauchender Salzsäure zer setzt, dann das Evansblue an Zephirol gebunden und nach 20 Minuten der Evansblue-Zephirol-Komplex in Chloroform ausgeschüttelt. Das Verhältnis von Salzsäure zu 10 % ZephirolLösung zu Chloroform betrug bei den Hautproben 2 ml : 4 ml : 4 ml, bei den Muskelproben 5 ml : 10 ml : 10 ml.

Nach Zentrifugieren wurde der Farbstoffgehalt der Chloroformphase bei 620 nm gegen reines Chloroform mit einem Photometer (Fa. Karl Zeiss) gemessen.

Ebenso wurde der Farbstoffgehalt des Plasmas photometrisch ermittelt. Als Leerwert diente eine Blutprobe, die vor der

Evansblue-Infusion entnommen wurde. Der Proteingehalt des Plasmas errechnet sich (LANDIS und PAPPENHEIMER 1963) nach

$$\text{KOD} = 2,1 c_p + 0,16 c_p^2 + 0,09 c_p^3$$

KOD: kolloidosmotischer Druck der Plasmaproteine

c_p : Proteingehalt im Plasma

So kann aus Protein und Farbstoffkonzentration des Plasmas und der Farbstoffkonzentration der Gewebeprobe auf die Proteinkonzentration des Gewebes geschlossen werden.

Die Differenz aus den Werten des "Ödem- und Kontrollbeins" ergab die effektiv ödembedingte Flüssigkeitsmenge und Eiweißkonzentration im "Ödembein". So war ausgeschlossen, daß der Übertritt von nicht gebundenem Evansblue und die normale Durchlässigkeit der Kapillarmembran für Eiweiß (HAUCK und SCHRÖDER 1969) die Ergebnisse verfälschten.

7. Versuchsablauf (Abb. 4)

Zunächst wurde mit Blut perfundiert und 5 mg/kg Benzaron i.v. gespritzt, danach Evansblue infundiert. Darauf folgte die sog. "Beinspülung":

Der arterielle Zufluß zum "Ödembein" wurde abgeklemmt und stattdessen 0,9 %ige NaCl-Lösung zugeleitet, um das Blut aus der Extremität auszuwaschen. Danach perfundierte man konstant 10 min mit Äthoxysklerol^R bzw. Etacrynsäure. Schließlich wurde nochmals 10 min mit NaCl-Lösung gespült und dann der arterielle Schenkel wieder freigegeben.

Der venöse Rückfluß zum "Kontrollbein" war ab Beginn der Spülung mit der ödemerzeugenden Substanz solange unterbrochen, bis das aus dem "Ödembein" kommende Blut unverdünnt aussah. In der Zwischenzeit wurde die Flüssigkeit in einem Becherglas aufgefangen und bei dieser Gelegenheit die Stromstärke mittels Meßzylinder bestimmt. Zusammen mit der Kochsalzspülung war mit dieser Maßnahme sichergestellt, daß das gefäßschädigende Mittel nicht in den Kreislauf gelangen konnte.

Versuchsablauf

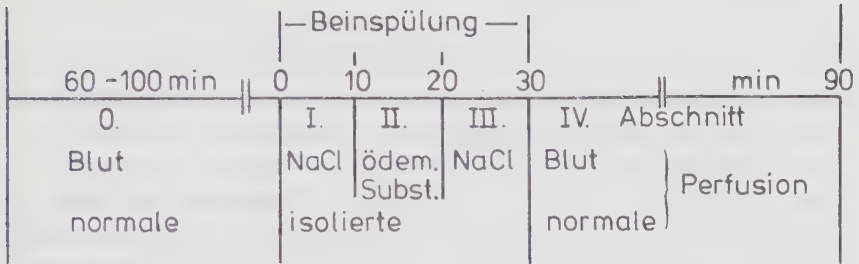


Abb. 4 Schema des Versuchsablaufs

CFC, intravasales Volumen und mittlerer Kapillardruck wurden vor und nach der Benzarongabe, sowie zweimal nach der "Beinspülung" gemessen. Mit einem sog. "Probeauslauf" zu Versuchsbeginn konnte festgestellt werden, ob die Unterbrechung der Blutzufuhr zum "Ödembein" gewährleistet war. Eine zu große Steigung der Geraden des zweiten Teils der Volumenkurve beruht nicht auf Nettoabsorption, sondern ist Anzeichen für eine unvollständige Unterbindung des Kollateralkreislaufs.

III. DISKUSSION DER METHODIK

Ermittlung von CFC, mittlerem Kapillardruck und Venenvolumen

Druckänderungen wirken sich entlang einer kollabierbaren Röhre erst dann in der gesamten Länge der Röhre aus, wenn sie vollständig entfaltet ist (HOLT 1941). Diese Bedingung ist bei Strömungsgeschwindigkeiten zwischen 4,3 - 5,3 ml/min und einem venösen Ausflußdruck von 10 - 20 mm Hg, wie sie in den Versuchen im isovolumetrischen Zustand herrschten, sicher erfüllt (NEDOPIL, FELIX, REMIEN 1974). Veränderungen des venösen Ausflußdrucks pflanzen sich so bei strömungskonstanter Perfusion, ohne Beeinträchtigung durch einen zunächst zu überwindenden, erhöhten postkapillären Widerstand, bis in die Kapillaren fort.

Das Ausmaß in dem dies bei der CFC-Bestimmung geschieht gibt DIANA (1970) mit mindestens 84 % und KJELLMER (1964) mit 100 % an. Dies ist jedoch nur für die absoluten Werte des CFC von Bedeutung, nicht aber für die Veränderung derselben über die Versuchsdauer.

Für eine exakte Messung von CFC und mittlerem Kapillardruck ist auch Voraussetzung, daß ein isovolumetrischer Zustand besteht. Ansonsten beeinflussen transkapilläre Flüssigkeitsbewegungen den mittleren KOD des Kapillarbluts und damit die Messung, da mit der Zero-flow-Technik der hydrostatische Druck ermittelt wird, der dem effektiv wirksamen KOD entspricht ($KOD_{\text{Plasma}} - KOD_{\text{Interstitium}}$).

Bei gesteigerter Durchlässigkeit der Kapillaren muß zur Herstellung isovolumetrischer Verhältnisse, um die Nettofiltration auszugleichen, der venöse Ausflußdruck gesenkt werden. Bei stark erhöhter Permeabilität wird dadurch die Einhaltung der eingangs erwähnten Bedingung gefährdet. Mit einer Ausnahme lag in den Versuchen der venöse Ausflußdruck im isovolumetrischen Zustand auch nach der "Beinspülung" über 8,5 mm Hg. Kollabierte Venen sind dabei nicht zu erwarten.

Läßt sich eine Äquilibrierung Filtration-Absorption ohne zu starke Erniedrigung des Ausflußdrucks nicht erreichen, so kann der mittlere Kapillardruck des isovolumetrischen Zustands bei

bekanntem CFC auch errechnet werden (NEDOPIL, FELIX, REMIEN 1974). Dies wird aber fraglich, wenn die CFC-Messung bei sehr starkem Ödem durch wachsenden hydrostatischen und veränderten onkotischen Druck des Interstitiums beeinflusst wird, die entsprechend der Starling'schen Gleichung (STARLING 1896), neben hydrostatischem und onkotischem Druck des Kapillarbluts, für die transkapillären Flüssigkeitsbewegungen verantwortlich sind (PAPPENHEIMER 1948).

Neben der Kapillarpermeabilität ist der CFC auch Funktion der am Flüssigkeitsaustausch beteiligten Oberfläche (RENKIN 1965). Diese wird nur von einem Teil eröffneter Kapillaren gebildet (PAPPENHEIMER 1951). Ändert sich der Anteil der eröffneten Kapillaren durch Gefäßreflexe oder Stoffwechselmetaboliten (COBBOLD et al. 1963) oder durch Pharmakawirkungen und gleichzeitig die Kapillarpermeabilität, überlagern sich im CFC beide Einflüsse. Eine Trennung bereitet Schwierigkeiten, da der mittlere Kapillardruck, der sich mit dem Kapillarquerschnitt ändert, auch anderen Einwirkungen unterliegt. Wird aber im Versuchsablauf eine Endothelschädigung absichtlich herbeigeführt, so wird eine Vergrößerung des CFC hier in erster Linie auf eine vermehrte Permeabilität zurückzuführen sein.

Aus der gerade angesprochenen Beeinflussung des mittleren Kapillardrucks ergibt sich auch ein anderer postkapillärer Widerstand, da, wie schon festgestellt, ein Teil des kapillären Widerstands in die Berechnung eingeht. Eine Differenzierung zwischen den beiden Anteilen wird schwierig, wenn der Widerstand der venösen Gefäßstrecke ebenfalls Abweichungen zeigt. Unterschiede im Venenvolumen können die Widerstandsänderungen der Venen anzeigen.

Im Ödem ist die Volumenmessung in dieser Hinsicht jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Normalerweise wird der Lumenverkleinerung der Gefäße mit zunehmendem Auslaufvolumen durch die Gefäßwände selbst und das umgebende Gewebe entgegengewirkt, die Kapillaren verändern ihr Volumen nicht und die Arteriolen nur wenig, so daß das Auslaufvolumen im Mittel nur 70 % des intravasalen Volumens umfaßt. 30 % verbleiben als Restvolumen (MANZ 1975).

Veränderungen des Restvolumens bei ödematösen Zuständen wurden bisher nicht untersucht. Dabei ist nun denkbar, daß ein erhöhter Gewebedruck den Anteil des aus diesen Gefäßgebieten stammenden Auslaufvolumens erhöht. Auch eine Vermehrung kollabierter Venen bei der Messung ist möglich. So würde eine Verminderung des Restvolumens resultieren. Andererseits bewirkt der gestiegene hydrostatische Druck des Interstitiums aber einen vergrößerten Widerstand kollabierter Gefäße, so daß beim Abfließen des Blutes ein höherer Druckgradient zur Überwindung dieses Widerstands erforderlich ist. Dies wirkt der Restvolumenverkleinerung entgegen. Der entstehende Fehler dürfte dadurch gering bleiben.

Präparation und Versuchsablauf

Die restlose Unterbindung der Blutversorgung der Extremität mittels Kabelbindern schließt die Unterbrechung des Lymphweges mit ein. Dies begünstigt die Ödembildung, da der Abtransport von Proteinen aus dem Gewebe, aber auch eines Teils der filtrierten Flüssigkeit die Lymphgefäße besorgen. Andererseits sollen sich lymphovenöse Anastomosen eröffnen, wenn der Druck in den Lymphbahnen etwa durch den Verschluß größerer Gefäße, steigt (SCHNEIDER 1975). Dies reicht jedoch zum Ausgleich der Abflußstörung nicht aus, wie die Entstehung starker Lymphödeme durch die mechanische Abflußbehinderung bei Lymphangitiden zeigt. So wird ein Einfluß auf die Ödementwicklung um so mehr zu erwarten sein, je größer die Filtrationsrate ist. Da aber die Kontrollversuche gleichermaßen betroffen sind wird der entstehende Fehler weitgehend kompensiert.

Das Gleiche gilt für die erhöhte Filtration, die während der "Beinspülung" durch die fehlende kolloidosmotische Wasseranziehung der Spülflüssigkeit zustande kommt. Durch Senkung des venösen Ausflußdrucks während der "Beinspülung" wurde der forcierten Filtration entgegengewirkt. Darüber hinaus haben Versuche mit gleichem Ablauf, aber ohne ödemerzeugende Substanz, gezeigt, daß dies, ebenso wie die Versuchsanordnung und die vorgenommenen Messungen, ohne Einfluß auf den Wasser und Eiweißgehalt bleiben (FELIX 1978).

Größere Auswirkungen auf das entstehende Ödem hat dagegen die Versuchsdauer, nachdem die Endothelschädigung eingetreten ist. Aus praktischen Gründen konnte diese Zeitspanne nicht absolut konstant gehalten werden. Bei einer mittleren Versuchsdauer ab "Beinspülung" von 80 min für die Kontrollversuche und von 84 min für die Versuche mit Benzaron ist auch diesem Fehler geringe Bedeutung beizumessen.

IV. VERWENDETE SUBSTANZEN

Hydroxypolyäthoxydodecan (als Äthoxysklerol Kreussler^R mit 5 % Äthanolanteil in der Lösung im Handel)

Der Wirkstoff des Äthoxysklerol^R ist das Oberflächenanästhetikum Hydroxypolyäthoxydodecan, eine nicht-ionogene oberflächenaktive Substanz, die auf Grund ihrer gewebereizenden Wirkung als Verödungsmittel in der Phlebologie verwendet wird (HENSCHEL 1973). Eine i.a. Injektion von Äthoxysklerol in einer Dosierung wie sie zur Verödung verwendet wird, muß, wie alle Verödungsmittel, durch die therapeutisch gewünschte Schädigung der Gefäßwand, zu schwersten Nekrosen führen. Eine derartige Komplikation erwähnen SCHNEIDER und FISCHER (1973) nach irrtümlicher i.a. Injektion eines Verödungsmittels in die A. femoralis.

Etacrynsäure (Hydromedin^R)

Die Etacrynsäure, ein Derivat der Aryloxyessigsäure, ist ein hochwirksames Saluretikum. Wegen ihrer Affinität zu SH-Gruppen wird angenommen, daß ihre Wirkung auf der Blockierung von Enzymen des Energiestoffwechsels beruht. Außer der Hemmung des ATPase-Systems wird am distalen Tubulus die Wasserpermeabilität herabgesetzt (FAULHABER 1967).

Mehrmalige i.v. Injektion der 0,1 %igen Lösung in dieselbe Vene führt zur Reizung der Gefäßwand.

Benzaron

Benzaron (2-Äthyl-3-(4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran) zählt zur Gruppe der 3-Benzoyl-Benzofurane. Diese und die Flavonoide sind Vinylloge, wodurch sich ihre ähnlichen chemischen und biologischen Reaktionen erklären (BINON 1976).

Liquemin^R

Ketanest^R

Makrodex^R

Suprifen^R

Zur i.v. Applikation des Benzaron wurden 100 mg der Substanz in 1 ml NaOH gelöst und mit 0,9 %iger NaCl-Lösung eine 0,1 %ige Lösung hergestellt.

Verdünnungen anderer Substanzen wurden nur mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen.

V. ERGEBNISSE

Die Überprüfung der Ergebnisse auf Signifikanz erfolgte mit dem Student-t-Test zum Vergleich zweier Mittelwerte. Kontrollversuche ohne Gabe von Benzaron wurden mit den Werten verglichen, die sich mit dem Pharmakon ergaben. Mit dem R/s -Ausreißertest wurden verdächtig abweichende Werte daraufhin überprüft, ob sie zur Grundgesamtheit gehören und bei negativem Ausgang eliminiert (SACHS, L. Statistische Methoden, Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York, 4. Auflage 1979). Die dann erhaltenen Mittelwerte sind in den Tabellen durch Klammern gekennzeichnet.

Zur Untersuchung der antiödematösen Wirkung von Benzaron erhielten die Tiere 2 mg / kg Körpergewicht des Pharmakons. Die "Beinspülung" wurde mit einer 0,025 %igen Äthoxysklerol^R - bzw. einer 0,1 %igen Etacrynsäurelösung vorgenommen.

1. Flüssigkeits- und Eiweißgehalt des Gewebes

Die ermittelten Werte ergaben sich aus der Differenz zwischen "Ödem- und Kontrollbein"; sie wurden auf 1 g Trockengewicht bezogen.

Bei den Versuchen mit Äthoxysklerol^R als gefäßschädigende Substanz zeigten sich außer im Flüssigkeitsgehalt der Haut signifikante Unterschiede zu den Kontrollen (Tab. 1, Abb. 5, 6).

Die Etacrynsäureversuche brachten nicht so deutliche Abweichungen und eine größere Streuung der Werte, die aber gegenüber den Kontrollen bei Etacrynsäure/Benzaron ebenfalls erniedrigt waren (Tab. 2, Abb. 7, 8). Das Ödem war hier insbesondere in der Haut nicht so ausgeprägt wie bei Äthoxysklerol^R, was ein Vergleich der Kontrollversuche beider Gruppen ergab (Tab. 3, Abb. 9, 10). Der Vergleich der Wirkung von Benzaron auf das Äthoxysklerol^R- und auf das Etacrynsäureödem (Tab. 4) zeigte jedoch die in etwa gleichstarke Reduzierung des Ödems, die für den Flüssigkeitsgehalt bei 50 %, für den Eiweißgehalt bei 75 % lag.

Die Wirkung von Benzaron auf den Gehalt an Ödemwasser in der Haut war bei Äthoxysklerol^R stärker (ca. 75 % Reduktion) als bei Etacrynsäure (ca. 40 % Reduktion), umgekehrt dagegen der Einfluß auf den Proteingehalt der Haut.

Allgemein lagen die Werte für den Eiweißgehalt in der Haut deutlich niedriger als im Muskel. Im Gegensatz dazu unterschied sich der Flüssigkeitsgehalt nicht besonders. Der Übertritt von Protein ins Gewebe wurde stärker verhindert, als der Übertritt von Wasser.

Tab. 1 Flüssigkeits- und Eiweißgehalt von Haut und Muskel der hinteren Extremität der Katze nach Spülung mit Äthoxysklerol 0,025 % mit und ohne 0,1 %igem Benzaron 2 mg/kg i.v.

	H A U T		M U S K E L	
	Äthoxysk. ^R /Benzaron	Kontrollen	Äthoxysk. ^R /Benzaron	Kontrollen
$\frac{\Delta \text{ml}}{\text{g}}$	$0,52 \pm 0,27$ n.s.	$1,16 \pm 0,20$	$0,50 \pm 0,05$ p<0,02	$1,01 \pm 0,17$
$\frac{\Delta \text{mg}}{\text{g}}$	$1,83 \pm 1,57$ p<0,03	$10,94 \pm 3,34$	$7,21 \pm 2,83$ p<0,01	$19,21 \pm 2,69$

Δ : Unterschied zwischen "Ödem- und Kontrollbein"

ml/g: ml Ödemflüssigkeit/g Trockengewicht

mg/g: mg Protein/g Trockengewicht

$\pm$: Standarderror

Tab. 2 Flüssigkeits- und Eiweißgehalt von Haut und Muskel der hinteren Extremität der Katze nach Spülung mit Etacrynsäure 0,1 % mit und ohne 0,1 %igem Benzaron 2 mg/kg i.v.

	H A U T		M U S K E L	
	Etacryns./Benz.	Kontrollen	Etacryns./Benz.	Kontrollen
$\frac{\Delta \text{ml}}{\text{g}}$	$0,23 \pm 0,11$ n.s.	$0,37 \pm 0,19$	$0,29 \pm 0,10$ n.s.	$0,57 \pm 0,13$
$\frac{\Delta \text{mg}}{\text{g}}$	$-1,62 \pm 1,37$ n.s.	$(1,51 \pm 0,23)$	$5,73 \pm 1,24$ n.s.	$15,87 \pm 6,07$

Zeichenerklärung siehe Tab. 1

Tab. 3 Vergleich von Flüssigkeits- und Eiweißgehalt in Haut und Muskel der hinteren Extremität der Katze nach Einwirkung von Äthoxysklerol^R 0,025 % und Etacrynsäure 0,1 %.

H A U T		M U S K E L	
Äthoxysk.- Kontr.	Etacryns.- Kontr.	Äthoxysk.- Kontr.	Etacryns.- Kontr.
$\frac{\Delta \text{ml}}{\text{g}}$ 1,16 $\pm$ 0,20	0,37 $\pm$ 0,19	1,01 $\pm$ 0,17	0,57 $\pm$ 0,13
p < 0,03		p < 0,05	
$\frac{\Delta \text{mg}}{\text{g}}$ (7,83 $\pm$ 1,52)	1,51 $\pm$ 0,23	19,21 $\pm$ 2,69	15,87 $\pm$ 6,07
p < 0,02		n.s.	

Zeichenerklärung siehe Tab. 1

Tab. 4 Vergleich der Hemmwirkung von Benzaron auf das Äthoxysklerol^R- und das Etacrynsäureödem.

Flüssigkeits- und Eiweißgehalt in % des Gehalts an Ödemwasser und Protein der Kontrollen.

		Äthoxysk./Benz.	Etacryns./Benz.
<u>Ödem- flüssigkeit</u>	Haut	33,1 $\pm$ 22,1	62,2 $\pm$ 29,7
	Muskel	49,2 $\pm$ 4,8	50,9 $\pm$ 17,5
<u>Protein</u>	Haut	16,7 $\pm$ 14,4	106,6 $\pm$ 90,7
	Muskel	37,5 $\pm$ 14,7	36,1 $\pm$ 7,8

$\pm$ Standarderror



Abb. 5 Flüssigkeitsgehalt von Haut und Muskel der hinteren Extremität der Katze nach "Beinspülung" mit 0,025 %igem Äthoxysklerol mit und ohne Benzaron 0,1 % 2 mg/kg i.v. (Mittelwerte mit Standarderror)

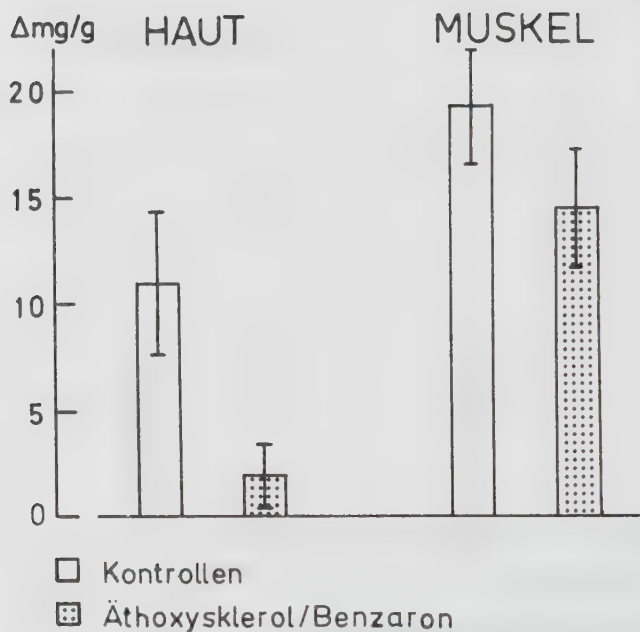


Abb. 6 Eiweißgehalt von Haut und Muskel der hinteren Extremität der Katze nach "Beinspülung" mit 0,025 %igem Äthoxysklerol mit und ohne Benzaron 0,1 % 2 mg/kg i.v. (Mittelwerte mit Standarderror).



Abb. 7 Flüssigkeitsgehalt von Haut und Muskel der hinteren Extremität der Katze nach "Beinspülung" mit 0,1 %iger Etacrynsäure mit und ohne Benzaron 0,1 % 2 mg/kg i.v. (Mittelwerte mit Standarderror).

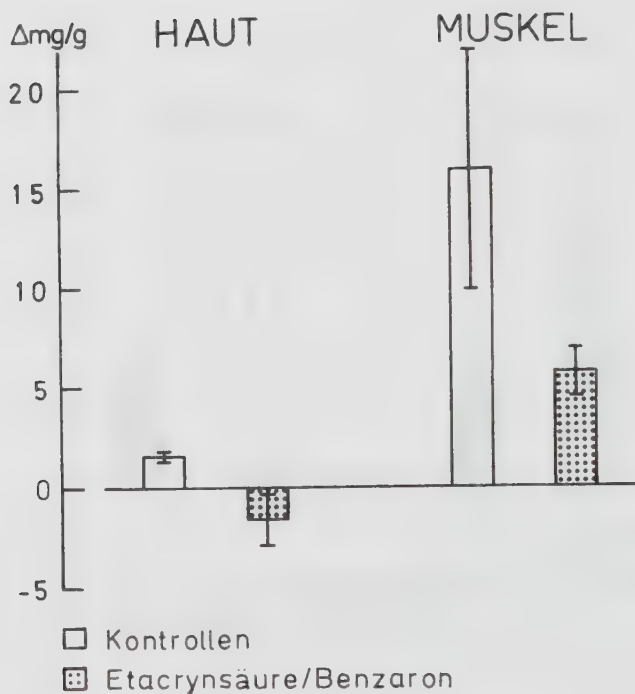


Abb. 8 Eiweißgehalt von Haut und Muskel der hinteren Extremität der Katze nach "Beinspülung" mit 0,1 %iger Etacrynsäure mit und ohne Benzarone 0,1 % 2 mg/kg i.v. (Mittelwerte mit Standarderror).

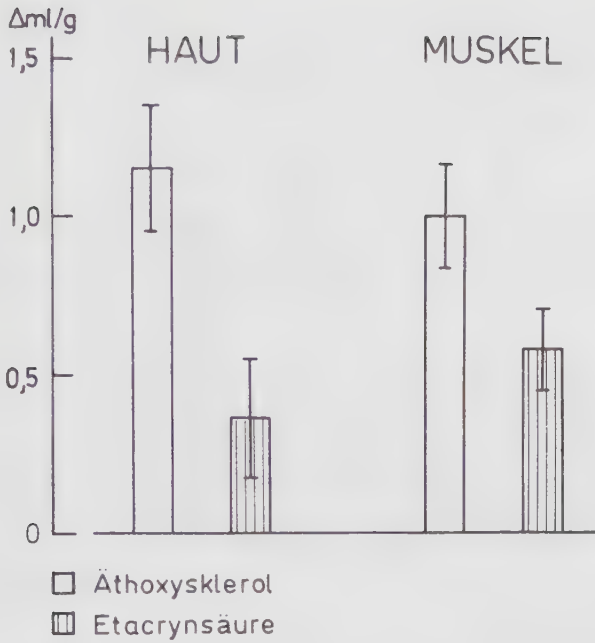


Abb. 9 Vergleich des Flüssigkeitsgehalts von Haut und Muskel der hinteren Extremität der Katze nach Einwirkung von Äthoxysklerol 0,025 % und Etacrynsäure 0,1 % (Mittelwerte mit Standarderror).

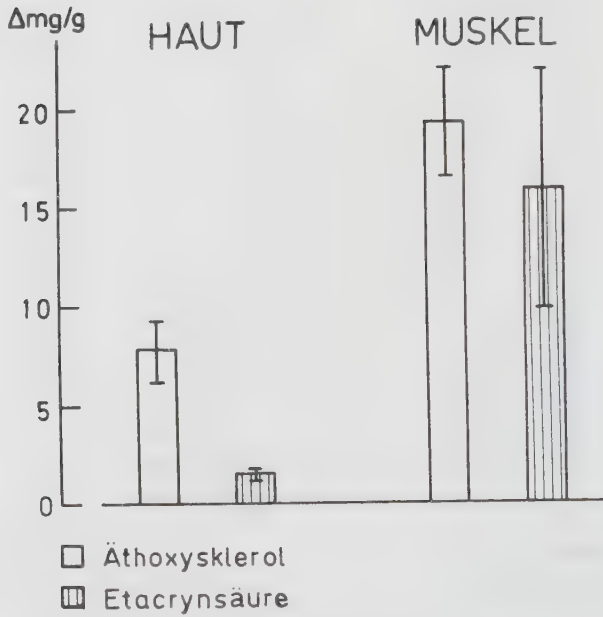


Abb. 10 Vergleich des Eiweißgehalts von Haut und Muskel der hinteren Extremität der Katze nach Einwirkung von Äthoxysklerol 0,025 % und Etacrynsäure 0,1 % (Mittelwerte mit Standarderror).

2. Venenvolumen

Die Bestimmungen des venösen Volumens erfolgten wie beschrieben je zweimal vor und nach der "Beinspülung". Es wurde jeweils auf 100 g Gewebe und einen Ausflußdruck von 10 bzw. 20 mm Hg umgerechnet und sich entsprechende Werte gemittelt.

Äthoxysklerol^R-Versuche (Tab. 5, 6, Abb. 11)

Sowohl bei den Kontrollen, als auch bei den Versuchen mit Benzaroneapplikation verminderte sich das intravasale Volumen im Ödem signifikant. Dies gilt gleichermaßen für einen venösen Ausflußdruck von 10 und 20 mm Hg.

Etacrynsäure-Versuche (Tab. 7, 8, Abb. 12)

Hier erniedrigte sich das Venenvolumen im Ödem nur bei den Kontrollversuchen ohne Benzarongabe, während bei den Etacrynsäure/Benzarone-Versuchen keine Abweichungen vom Ausgangsvolumen auftraten. Statistisch signifikant waren aber weder die Veränderungen innerhalb der Kontrollgruppe noch die Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen.

Tab. 5 Änderungen des intravasalen Volumens der hinteren Extremität der Katze nach "Beinspülung" mit Äthoxysklerol^R 0,025 %

		Volumen ml/100 g Gewebe					
A		(%)	Ö ₁	(%)	Ö ₂	(%)	
ven	10mmHg	1,01±0,10	(100±9,9)	0,71±0,11	(70,3±10,9)	0,47±0,05	(46,5±5,1)
				n.s.	p < 0,01		
ven	20mmHg	1,24±0,076	(100±6,1)	0,99±0,09	(79,8±7,3)	0,71±0,05	(57,3±4,4)
				p < 0,05	p < 0,005		

± : Standarderror

P_{ven}: venöser Ausflußdruck

A : Ausgangsvolumen (gemittelt) vor der "Beinspülung"

Ö₁ : 1. Messung im Ödem

Ö₂ : 2. Messung im Ödem

Die Signifikanz- und Prozentangaben beziehen sich auf das Ausgangsvolumen.

Tab. 6 Änderungen des intravasalen Volumens der hinteren Extremität der Katze nach "Beinspülung" mit Äthoxysklerol^R 0,025 % mit vorheriger Gabe von Benzaron 0,1 %, 2 mg/kg i.v.

Volumen ml/100 g Gewebe					
A	(%)	Ö ₁	(%)	Ö ₂	(%)
p _{ven} 10mmHg	0,82±0,11 (100±12,8)	0,41±0,029 (50,0±3,5)		0,46±0,06 (56,1±6,8)	
		p < 0,01		p < 0,02	
p _{ven} 20mmHg	1,06±0,10 (100± 9,6)	0,70±0,052 (66,0±4,9)		0,67±0,09 (63,2±8,8)	
		p < 0,02		p < 0,02	

Zeichenerklärung siehe Tab. 5

Tab. 7 Änderungen des intravasalen Volumens der hinteren Extremität der Katze nach "Beinspülung" mit Etacrynsäure 0,1 %.

Volumen ml/100 g Gewebe					
A	(%)	Ö ₁	(%)	Ö ₂	(%)
p _{ven} 10mmHg	0,99±0,19 (100±19,2)	0,89±0,09 (89,9± 9,1)		0,74±0,17 (74,7±17,)	
		n.s.		n.s.	
p _{ven} 20mmHg	1,23±0,15 (100±12,2)	1,16±0,13 (94,3±10,6)		1,05±0,17 (85,4±13,)	
		n.s.		n.s.	

Zeichenerklärung siehe Tab. 5

Tab. 8 Änderungen des intravasalen Volumens der hinteren Extremität der Katze nach "Beinspülung" mit Etacrynsäure 0,1 % mit vorheriger Gabe von Benzaron 0,1%, 2 mg/kg.

Volumen ml/100 g Gewebe						
	A	(%)	Ö ₁	(%)	Ö ₂	(%)
ven ^{10mmHg}	0,92±0,1	(100±10,9)	0,90±0,08	(97,8±8,7)	0,86±0,09	(93,5±9,8)
			n.s.		n.s.	
ven ^{20mmHg}	1,14±0,1	(100±8,8)	1,19±0,12	(104,4±10,5)	1,16±0,13	(101,8±11,4)
			n.s.		n.s.	

± : Standarderror

p_{ven}: venöser Ausflußdruck

A : Ausgangsvolumen (gemittelt) vor der "Beinspülung"

Ö₁ : 1. Messung im Ödem

Ö₂ : 2. Messung im Ödem

Die Signifikanz und Prozentangaben beziehen sich auf das Ausgangsvolumen.

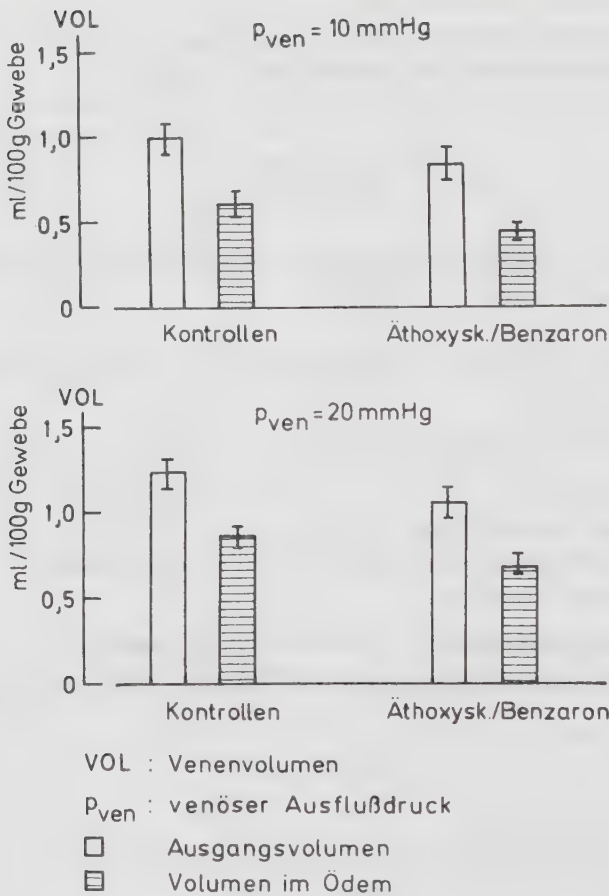


Abb. 11 Änderungen des intravasalen Volumens nach "Beinspülung" mit Äthoxysklerol^R 0,025 % mit und ohne vorheriger Gabe von Benzaron 0,1 %, 2 mg/kg i.v. (Mittelwerte mit Standarderror).

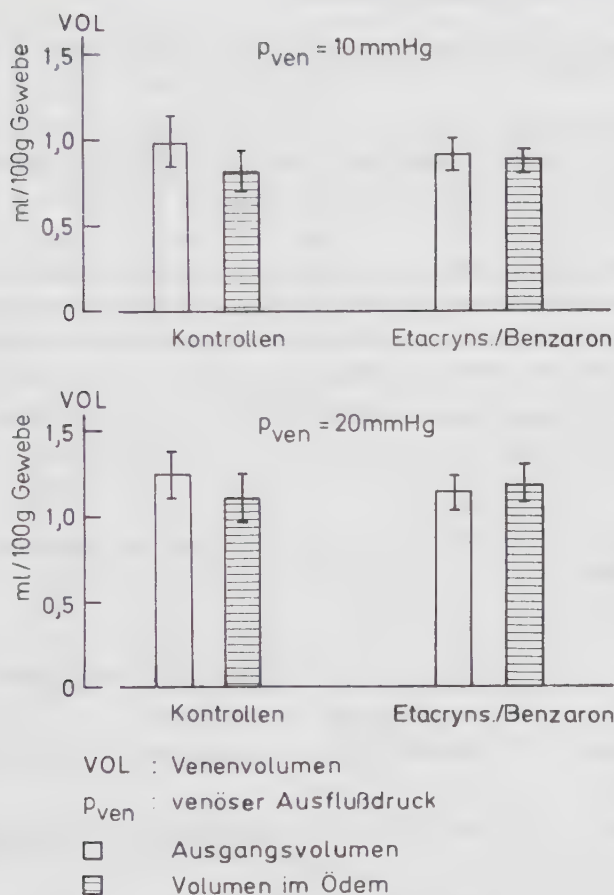


Abb. 12 Änderungen des intravasalen Volumens nach "Beinspülung" mit Etacrynsäure 0,1 % mit und ohne vorheriger Gabe von Benzaron 0,1 %, 2 mg/kg i.v. (Mittelwerte mit Standard-error).

3. Kapillärer Filtrationskoeffizient

Die CFC-Werte vor der Ödemerzeugung wurden zusammengefaßt, gemittelt und mit den Mittelwerten im Ödem verglichen.

Bei allen Versuchsgruppen waren die Werte im Ödem erhöht, bei den Versuchen mit Benzaron ausgeprägter als bei den entsprechenden Kontrollen. Kontrollgruppe und Benzarongruppe differierten jedoch nicht signifikant.

Der CFC war bei den beiden Versuchsgruppen mit Etacrynsäure als gefäßschädigende Substanz im Ödem signifikant gesteigert, bei den Äthoxysklerol^R-Versuchen war die Erhöhung gegenüber den Ausgangswerten geringer und nicht signifikant.

Benzaron selbst hatte keinen Einfluß auf die Filtrationsrate; die Meßwerte vor und nach der Benzarongabe unterschieden sich nicht.

Tab. 9 Vergleich des CFC vor der "Beinspülung" mit den CFC-Werten im Ödem.

CFC (ml/min:mmHg·100g Gewebe)			
	vor der Spülung	im Ödem	$\Delta \bar{x}$
Äthoxysk.-Kontr.	0,008 $\pm$ 0,002	0,010 $\pm$ 0,001	+0,001 $\pm$ 0,001
	n.s.		
Äthoxysk.-Benz.	0,005 $\pm$ 0,001	0,008 $\pm$ 0,002	+0,003 $\pm$ 0,002
	n.s.		
Etacryns.-Kontr.	0,008 $\pm$ 0,002	0,012 $\pm$ 0,002	+0,005 $\pm$ 0,001
	p < 0,03		
Etacryns.-Benz.	0,005 $\pm$ 0,001	0,013 $\pm$ 0,002	+0,008 $\pm$ 0,003
	p < 0,01		

$\pm$: Standarderror

$\Delta \bar{x}$: Differenz Ödemwerte/Ausgangswerte

Der CFC während der "Beinspülung" wurde wie angegeben errechnet, um Aussagen über Änderungen des Filtrationskoeffizienten mit Einsetzen der Ödementwicklung, also ab dem Beginn der Perfusion mit dem ödemerzeugenden Pharmakon machen zu können.

Die in die entsprechende Phase des Versuchsablaufs fallenden, entweder gemessenen oder berechneten Werte wurden gemittelt und gegen Mittelwerte der Zeitpunkte ihrer Bestimmung aufgetragen (Abb. 13 ,14).

Die starke Streuung der errechneten Werte innerhalb der Etacrynsäure-Kontrollgruppe zwingt dazu, diese Werte außer Betracht zu lassen und erschwert eine vergleichende Betrachtung, jedoch erfolgte erwartungsgemäß mit Einsetzen der Gefäßschädigung ein starker Anstieg des CFC. Die Meßwerte im Ödem lagen wieder weit unterhalb den Werten während der "Beinspülung". Eine Ausnahme bildet die Etacrynsäure/Benzaron-Gruppe. Die CFC-Steigerung war kontinuierlich und während der "Beinspülung" wesentlich geringer als in den anderen Versuchsgruppen.

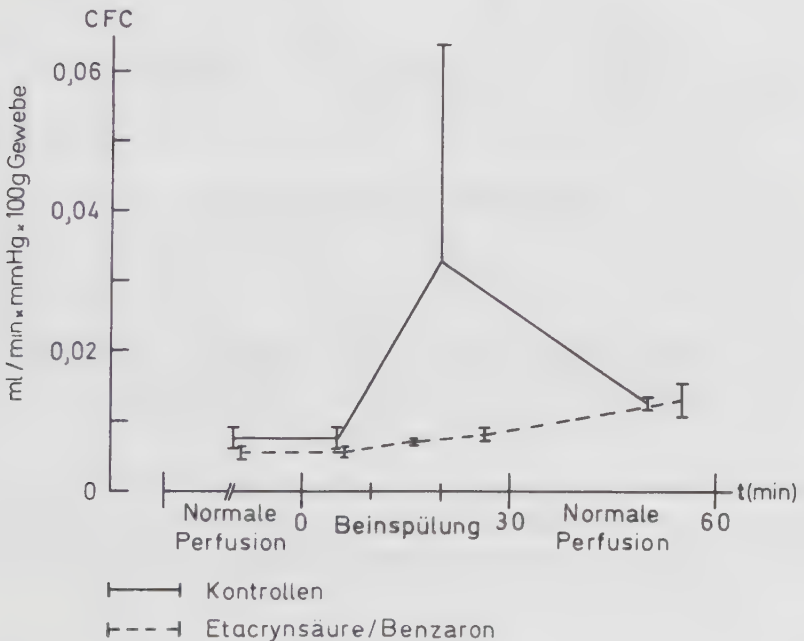


Abb. 13 CFC-Änderung während des Versuchsablaufs. "Beinspülung" mit Etacrynsäure. (Mittelwerte mit Standarderror).

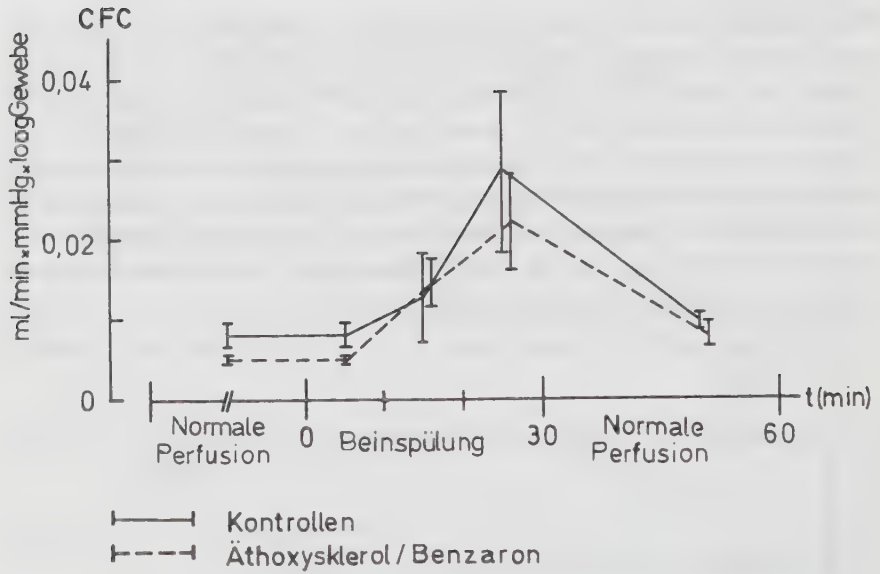


Abb. 14 CFC-Änderung während des Versuchsablaufs. "Beinspülung" mit Äthoxysklerol^R (Mittelwerte mit Standarderror).

4. Postkapillärer Widerstand, isogravimetrischer Kapillardruck
und kolloidosmotischer Druck der Plasmaproteine (KOD)

Der isogravimetrische Kapillardruck wurde vor der "Beinspülung" zweimal mit der Zero-flow-Technik gemessen. Für den postkapillären Widerstand ergibt sich nach dem OHM'schen Gesetz:

$$RPC = \frac{P_c - P_{ven}}{I}$$

RPC : Postkapillärer Widerstand

P_c : Mittlerer Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand

P_{ven} : Venöser Ausflußdruck im isovolumetrischen Zustand

I : Stromstärke

Die daraus für jede Versuchsgruppe erhaltenen Werte für den RPC wurden gemittelt und mit den entsprechenden Mittelwerten der ersten RPC-Bestimmung nach der "Beinspülung" verglichen.

Der postkapilläre Widerstand erhöhte sich bei der Äthoxysklerol^R-Kontrollgruppe signifikant und fiel bei den Etacrynsäure/Benzaron-Versuchen signifikant ab. Gleichgerichtete, aber nicht signifikante Veränderungen zeigten sich auch bei der Äthoxysklerol^R/Benzaron-Gruppe bzw. bei der Etacrynsäure-Kontrollgruppe (Tab. 10).

Aus Abb. 15 ist außerdem ersichtlich, daß die Benzarongabe selbst ohne Einfluß auf den postkapillären Widerstand blieb.

Der isogravimetrische Kapillardruck fiel bei allen Versuchsgruppen mit Ausnahme der Äthoxysklerol^R/Benzaron-Gruppe signifikant ab. Hier war die Verkleinerung des Kapillardrucks nur gering (Tab. 11).

Tab. 10 Vergleich des postkapillären Widerstands vor und nach der "Beinspülung" mit Äthoxysklerol 0,025 % bzw. Etacrynsäure 0,1 % mit und ohne vorheriger Applikation von Benzaron 0,1 %, 2 mg/kg i.v.

	RPC(mmHg·min/ml)	
	vor der Spülung	im Ödem
Äthoxysk.-Kontr.	0,68 ± 0,06	1,74 ± 0,38
	p < 0,01	
Äthoxysk.-Benz.	0,70 ± 0,07	0,96 ± 0,20
	n.s.	
Etacryns.-Kontr.	0,62 ± 0,23	0,29 ± 0,11
	n.s.	
Etacryns.-Benz.	0,82 ± 0,03	0,43 ± 0,06
	p < 0,0005	

±: Standarderror

Tab. 11 Vergleich des isogravimetrischen Kapillardrucks vor und nach der "Beinspülung" mit Äthoxysklerol 0,025 % bzw. Etacrynsäure 0,1 % mit und ohne vorheriger Applikation von Benzaron 0,1 %, 2 mg/kg i.v.

	Isogravimetrischer Kapillardruck (mmHg)	
	vor der "Beinspülung"	im Ödem
Äthoxysk.-Kontr.	16,7 ± 1,1	13,2 ± 1,0
	p < 0,05	
Äthoxysk.-Benz.	17,7 ± 1,7	16,9 ± 1,4
	n.s.	
Etacryns.-Kontr.	17,7 ± 1,5	12,8 ± 1,1
	p < 0,05	
Etacryns.-Benz.	22,7 ± 2,6	14,7 ± 2,2
	p < 0,05	

±: Standarderror

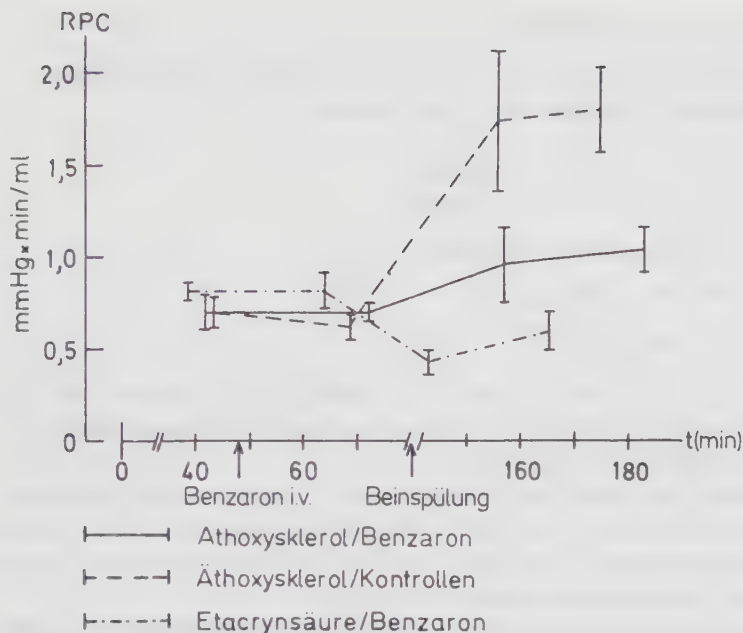


Abb. 15 Änderung des postkapillären Widerstands (RPC) über die Versuchsdauer (Mittelwerte mit Standarderror).

Die Werte und ihre dazugehörigen Meßzeiten wurden je Versuchsgruppe zusammengefaßt und gemittelt.

(Für die Etacrynsäure-Kontrollgruppe ließ sich auf Grund einer z.T. zu kleinen Anzahl gültiger Meßwerte keine derartige Kurve erstellen.)

Tab. 12 Vergleich des kolloidosmotischen Drucks der Plasmaproteine (KOD) vor und nach der "Beinspülung" (Mittelwerte des art. und ven. Bluts mit Standarderror).

	KOD (mmHg)	KOD (mmHg)
	VOR "Beinspülung"	NACH
Äthoxysk.-Kontr.	16,4 ± 0,8	14,9 ± 1,4
Äthoxysk.-Benz.	16,6 ± 0,8	15,0 ± 0,95
Etacryns.-Kontr.	15,5 ± 0,9	13,5 ± 0,7
Etacryns.-Benz.	16,5 ± 0,8	13,2 ± 0,7

5. Präkapillärer Widerstand

Der präkapilläre Widerstand errechnet sich aus Perfusionsdruck und Stromstärke nach dem OHM'schen Gesetz:

$$R_{\text{präcap.}} = \frac{P_{\text{perf.}}}{I_{\text{const.}}}$$

$R_{\text{präcap.}}$: präkapillärer Widerstand

$P_{\text{perf.}}$: Perfusionsdruck

$I_{\text{const.}}$: Stromstärke

Für jeden Versuch wurde der mittlere präkapilläre Widerstand vor und nach der "Beinspülung" errechnet und nach Versuchsgruppen geordnet die Mittelwerte gebildet.

Während sich die Werte nach Äthoxysklerol^R kaum von den Ausgangswerten unterschieden, fiel der präkapilläre Widerstand nach Etacrynsäure signifikant ab. Der Abfall war bei der Kontrollgruppe stärker als bei der Etacrynsäure/Benzaron-Gruppe.

Daneben wurden Mittelwerte des präkapillären Widerstands vor und nach der intravenösen Gabe von Benzaron betrachtet. Für die Kontrollversuche wurden zeitlich entsprechende Mittelwerte gebildet. In beiden Gruppen zeigte sich eine Widerstandserhöhung, die nach Benzarongabe jedoch ausgeprägter und nur hier signifikant war.

Tab. 13 Vergleich des präkapillären Widerstands ($R_{\text{präcap.}}$) der hinteren Extremität der Katze vor und nach "Beinspülung" mit Äthoxysklerol 0,025 % bzw. Etacrynsäure 0,1 % mit und ohne vorheriger Benzarongabe.

	$R_{\text{präcap.}}$ (mmHg·min/ml)		
	vor	"Beinspülung"	nach
Äthoxysk.-Benz.	20,33 ± 2,52	n.s.	19,22 ± 2,67
Äthoxysk.-Kontr.	19,07 ± 2,64		17,35 ± 5,20
Etacryns.-Benz.	14,76 ± 1,16	p < 0,004	7,07 ± 1,50
Etacryns.-Kontr.	26,50 ± 4,60		5,48 ± 1,48
		p < 0,005	

±: Standarderror

Tab. 14 Vergleich des präkapillären Widerstands ($R_{\text{präcap}}$) der hinteren Extremität der Katze vor und nach Benzaron 0,1 %, 2 mg/kg i.v.

Benzaron-Versuche	$13,88 \pm 1,15$	$20,0 \pm 1,98$
	$p < 0,015$	
	ohne Benzarongabe	
Kontrollen	$19,97 \pm 2,81$	$24,1 \pm 2,48$
	n.s.	

$\pm$: Standarderror

6. Restliche Meßgrößen

Sowohl Benzaron als auch die "Beinspülung" hatten keinen nennenswerten Einfluß auf Blutdruck, Herzfrequenz und Hämatokrit.

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1. Flüssigkeits- und Eiweißübertritt

Ödemerzeugende Wirkung von Äthoxysklerol und Etacrynsäure

Perfusion mit Äthoxysklerol 0,025 % erzeugt massive Ödeme. Die von FELIX (1978) gefundenen Werte für einen Flüssigkeitsgehalt von 0,28 ml/g Haut bzw. 0,19 ml/g Muskel und für einen Eiweißgehalt von 1,76 mg/g Haut bzw. 4,45 mg/g Muskel konnten bestätigt werden, berücksichtigt man, daß sich die in unserer Arbeit angegebenen Größen auf g Trockengewicht beziehen.

Die Etacrynsäure ist als 0,1 %ige Lösung bei weitem nicht so ödematös wirksam. Dies dürfte im wesentlichen eine Frage der Konzentration sein. Doch auch ein unterschiedlicher Wirkungsmechanismus mag eine Rolle spielen. Über diesen Mechanismus der Kapillarschädigung ist wenig bekannt. Einzelmoleküle der oberflächenaktiven Substanz Äthoxysklerol, die sich in einem Verband von Makromolekülen, die sich über Wasserstoffbrücken bilden, befinden, benetzen die Endotheloberfläche (HENSCHEL 1973). Dies führt zu weitgehender Zerstörung des Endothels und zu einer Alteration der Gefäßwand, die herdförmig verquollen erscheint, wie histologische Studien an mit Äthoxysklerol verödeten Varizen zeigten (SANTLER 1969). Zwar werden in der Sklerosierungstherapie wesentlich höhere Konzentrationen des Äthoxysklerol angewendet, so daß eine stärkere Schädigung der Gefäße zu erwarten ist, jedoch dürfte dies durch die relativ große Menge 0,025 %igen Äthoxysklerols, die während 10 min perfundiert wurde bei weitem ausgeglichen werden. Im übrigen nimmt die oberflächenaktive Adsorption an die Gefäßwand nicht proportional mit der Verdünnung ab (IMHOFF und STEMMER 1969).

Ob die Schädigung des Endothels über Vakuolenvermehrung und Bildung interzellulärer Lücken, sowie transendothelialer Dehiszenzen erfolgt, wie sie HAMMERSEN und MÖHRING (1968) beim Dextranödem der Ratte fanden, bleibt dahingestellt.

Der Angriff auf das Endothel hat auf jeden Fall einen erhöhten Austritt von Wasser und Protein zur Folge und ist zumindest

bei Äthoxysklerol auf die direkte schädigende Wirkung an der Gefäßwand zurückzuführen. Die durch den Wandschaden hervorgerufene Thrombenbildung wurde durch Heparinisierung des Blutes vermieden.

Wie schon für Thiopental (WAGENBAUER 1979) und Äthoxysklerol (FELIX 1978) konnte auch in unseren Versuchen, den Eiweißgehalt betreffend, eine geringere Ausprägung des Ödems in der Haut festgestellt werden. Eine schwächere ödematöse Wirkung in der Haut trifft also auch für die Etacrynsäure zu.

WAGENBAUER (1979) sucht die Ursache hierfür in einer Umverteilung des Perfusionsstroms innerhalb der Extremität (REMIEN 1974), ausgelöst durch von Thiopental freigesetztes Noradrenalin (BURN 1959). Ein solcher Mechanismus ist zwar für Äthoxysklerol und Etacrynsäure nicht zu erwarten, eine gewisse Umverteilung des Blutstroms kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Etacrynsäure bewirkt an der Niere von Hunden eine Verringerung des Blutstroms im äußeren Mark und in den juxtamedullären Teilen des Cortex und eine Vasodilatation der Vasa recta und in der Nierenrinde mit einer total um 25 - 30 % zunehmenden Nierendurchblutung (BIRTCH et al. 1967). In unseren Versuchen kann infolge der Abnahme des Widerstands im präkapillären Bereich und der Senkung des mittleren Kapillardrucks auf Weitstellung der arteriellen Widerstandsgefäße und/oder Durchströmung eines größeren Kapillargebiets geschlossen werden (siehe auch "präkapillärer Widerstand und mittlerer Kapillardruck"). Möglicherweise wird bei konstanter Stromstärke die Durchströmung der Muskulatur auf Kosten der Haut gesteigert, so daß eine unterschiedliche Anflutung der gefäßschädigenden Substanz resultiert. Auch für Sklerosierungsmittel wird, im Zusammenhang mit der Thrombusbildung, eine durch den Reiz der Verödungsinjektion über Nervenendigungen der Gefäßwand ausgelöste Weitstellung der Gefäße diskutiert (SANTLER 1969).

Jedoch ist für die geringere ödematöse Wirkung in der Haut auch eine weniger ausgeprägte Empfindlichkeit der Hautgefäße gegenüber einwirkenden Noxen denkbar. PAPPENHEIMER (1953) stellt eine

stark unterschiedliche Permeabilität für lipidunlösliche Moleküle in verschiedenen Typen unversehrter Kapillaren fest. Außerdem ist der Aufbau der terminalen Strombahn und der Kapillaren selbst anatomisch je nach Organ und auch innerhalb desselben Organs unterschiedlich (HAMMERSEN 1971).

Einfluß von Benzaron auf Flüssigkeits- und Eiweißübertritt

Die Applikation von 39 mg/kg Benzaron i.v. am Kaninchen und die Gabe von 24 mg/kg i.p. an der Ratte führt zu einer 50 %igen Reduktion der durch Chloroform hervorgerufenen Hyperpermeabilität der Hautkapillaren (CHARLIER et al. 1963, DELTOUR et al. 1964). Auch per os ist Benzaron gleichsinnig wirksam. Die aus Vitamin-C-Mangel resultierende Permeabilitätssteigerung an Meerschweinchen und die durch Novokain i.m. erhöhte Kapillardurchlässigkeit an der Maus kann vermindert werden (CHARLIER et al. 1963). Die protektive Wirkung des Benzaron gegen eine Permeabilitätszunahme der Kapillaren bestätigte sich in unseren Versuchen, denen ein vollkommen anderes Ödemmodell, mit anderen ödemerzeugenden Substanzen und anderer Versuchsanordnung zu Grunde lag. Darin ist mit der Grund zu suchen, daß die in etwa gleich wirksame Dosis mit 2 mg/kg Benzaron i.v. wesentlich niedriger lag gegenüber den eingangs genannten Dosen anderer Autoren. Die Anwendung an unterschiedlichen Versuchstieren spielt sicher auch eine Rolle, denn CHARLIER et al. (1963) und DELTOUR et al. (1964) fanden abweichende Dosis-Wirkungskurven am Kaninchen und an der Ratte. Dieser Einfluß zeigte sich auch im Vergleich mit anderen Substanzen, deren Wirkung auf die Kapillarpermeabilität bekannt ist. Benzaron ist nach i.v. Injektion am Kaninchen nur doppelt, nach i.p. Injektion an der Ratte jedoch sechsmal so wirksam wie Hesperidin-Methyl-Chalkon. Dabei wird, um mittels Rutin eine Reduktion der Permeabilität um 50 % zu erreichen eine 16 mal größere Dosis benötigt. Eine wesentlich höhere Effektivität des Benzaron zumindest im Vergleich mit O- β -Hydroxy-äthylrutosid (HR) gilt auch für unsere Versuche. 50 mg/kg HR konnten das in der gleichen Versuchsanordnung durch Äthoxysklerol^R am Hinterlauf der Katze erzeugte Ödem nicht vollständig unterdrücken (FELIX 1978).

So scheint die Permeabilitätsminderung durch Benzaron an Ödemmodellen klar nachgewiesen; auf welche Weise dies geschieht liegt jedoch weitgehend im Unklaren. Einige Betrachtungen hierzu lassen sich aber anstellen.

Als Angriffspunkte für die Ödemreduzierende Wirkung kommen in Frage:

a) Direkter Antagonismus Ödemerzeuger-Benzaron.

Die antiödematöse Wirkung von Benzaron war bei den Äthoxysklerol^R-Versuchen statistisch signifikant, die Etacrynsäure-Versuche brachten weniger deutliche Ergebnisse (Tab. 1 u. 2). Ursache hierfür mag sein, daß die Ödementwicklung durch Etacrynsäure geringer war und die individuelle Empfindlichkeit der Tiere dadurch eine größere Rolle spielte, was auch die breitere Streuung der Werte erklären würde. Aber auch ein unterschiedlicher Wirkungsmechanismus von Äthoxysklerol^R und Etacrynsäure kommt in Frage.

Betrachtet man jedoch die prozentuale Minderung des Wasser- und Eiweißgehalts (Tab. 4), so liefern beide Versuchsgruppen vergleichbare Ergebnisse. Dies läßt, schließt man die Resultate an anderen Ödemmodellen mit in die Betrachtung ein, die Folgerung zu, daß Benzaron einen allgemeinen Schutz gegenüber Steigerungen der Kapillardurchlässigkeit durch verschiedenartigste Substanzen mit verschiedenen Schädigungsmechanismen bewirkt oder diesen Substanzen ein im Endeffekt gemeinsamer Ablauf der Gefäßschädigung zu Grunde liegt, der durch Benzaron gehemmt wird. Ein direkter Antagonismus Benzaron/ödematöse Substanz scheint jedoch ausgeschlossen.

b) Wirkungen auf den Kreislauf

Beeinflussungen der kapillären Austauschfläche und des Kapillardrucks mit der Folge einer Reduktion des Filtrationsdrucks, der zumindest für wasserlösliche Moleküle kleiner Größe den entscheidenden Faktor für den Nettofluß über die Kapillarmembran darstellt (PAPPENHEIMER 1953) sind denkbar. Benzaron hatte aber keinen Einfluß auf die in diesem Zusammenhang in Frage kommenden Meßgrößen. Allein ein Anstieg des präkapillären Widerstands

(siehe dort) ist diskutierbar. Bei strömungskonstanter Perfusion wirken sich aber Änderungen des Widerstands auf der arteriellen Seite weder auf Kapillardruck noch Venendruck aus.

c) Direkte Wirkung an der Kapillarmembran, durch

—— Verminderung der Kapillarfragilität.

Benzaron erhöhte die Kapillarresistenz von Ratten (DELTOUR et al. 1965), deren Kapillarfragilität mit einer "Vitamin-P"-freien Diät (CHARLIER et al. 1963) vergrößert wurde. Eine Erhöhung über die Resistenzwerte normal ernährter Tiere fand nicht statt. Bei unseren Versuchstieren ist eine verminderte Kapillarresistenz nicht anzunehmen und deshalb eine durch Benzaron von vornherein erzeugte größere Widerstandskraft gegen einwirkende Noxen nicht zu vermuten.

—— Reduzierung der Kapillarpermeabilität.

Zellmembranen sind hauptsächlich aus Lipiden und Proteinen aufgebaut, wobei sich die Vorstellung über deren Struktur von einer statischen lamellären Anordnung der Komponenten (DANIELLI et al. 1958) zu einem mehr dynamischen fluktuierenden Mosaik (SINGER und NICOLSON 1972) gewandelt hat. Lipidlösliche Moleküle diffundieren leicht durch die Membran, entsprechend dem Konzentrationsgradienten (PAPPENHEIMER 1953), während diese sich gegenüber eher wasserlöslichen Molekülen meistens so verhält, als hätte sie Poren von 7 Å Durchmesser. Schon CHAMBERS und ZWEIFACH (1947) vermuteten Poren mit Lokalisation in der Interzellulärsubstanz. Der Nachweis der postulierten Poren fehlt jedoch bis heute.

Aus Untersuchungen über die Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches durch Aescin und Flavonoide (AICHINGER et al. 1964, FELIX 1970, 1972) wurde geschlossen, daß diese ihre antiödematöse Wirkung mittels einer Verringerung der wirk-samen Porenoberfläche entfalten. Aus der engen Beziehung hinsichtlich chemischer Struktur und Reaktionen zwischen den Flavonoiden und den Benzofuranen (BINON 1976) könnte man Analoges ableiten. Benzaron beeinflusste das Volumen im Überlaufgefäß und den CFC aber nicht, so daß eine direkte Wirkung auf den Flüssigkeitsaustausch nicht gefolgert werden kann.

—— Hemmung der pathologischen Mechanismen, die für eine erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren verantwortlich sind.

Die beim Dextran-Ödem an der Ratte beobachteten pathologischen Veränderungen der terminalen Strombahn konnte durch HR weitgehend verhindert werden (HAMMERSEN und MÖHRING 1968). Ob dies auch für Benzaron gilt ist nicht untersucht. Auf jeden Fall entfaltet Benzaron einen allgemein entzündungshemmenden Effekt; die entzündlichen Ödeme durch Dextran, Eiweiß, Formol, Carrageenin und Injektion von Bakteriensuspensionen an der Rattenpfote wurden von Benzaron dosisabhängig vermindert oder unterdrückt (DELTOUR et al. 1964), CHAILLET et al. 1970). Als Mediatoren entzündlicher und allergischer Reaktionen und der damit auftretenden verstärkten Kapillardurchlässigkeit gelten biogene Amine und Polypeptide. Benzaron zeigt eine antagonistische Wirkung gegenüber den an isolierten Organen durch biogene Amine und Kinine ausgelösten Muskelspasmen (DELTOUR 1964, CHAILLET 1970). Darin dürfte eine Ursache der Reduzierung des Wasser- und Eiweißgehalts unter Benzaron zu suchen sein.

Ein Hinweis auf einen Eingriff in den Mechanismus der Gefäßschädigung ist auch die stärkere Hemmung des Übertritts von Proteinen als von Flüssigkeit, was schon FELIX (1978) für HR beobachtete, da die Kapillaren wahrscheinlich erst später für Eiweiß als für Wasser durchlässig werden. Dafür spricht, berücksichtigt man die geringere ödematöse Wirkung in der Haut, daß sich hier, bei vermindertem Eiweißgehalt, der Flüssigkeitsgehalt kaum von dem der Muskulatur unterschied.

2. Venenvolumen

Äthoxysklerol^R-Versuche

Sowohl mit als auch ohne Benzaron verkleinerte sich das Volumen im Ödem signifikant (Tab. 5 u. 6, Abb.11). Der hydrostatische Gewebsdruck stieg sicher durch die massive Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium. Dies zeigte WAGENBAUER (1979) am Thiopental-Ödem der hinteren Extremität der Katze. Die Folge ist eine

Verkleinerung der Differenz zwischen intravasalem und Umgebungsdruck, des transmuralen Drucks. Darin dürfte der Hauptgrund für das im Ödem verminderte intravasale Volumen zu suchen sein, da der transmurale Druck bei unveränderter Wandspannung die Weite der Venen bestimmt. Zum gleichen Ergebnis kam FELIX (1978).

Etacrynsäure-Versuche

Bei den Etacrynsäure/Benzaron-Versuchen blieb das Venenvolumen unverändert, bei den Etacrynsäure-Kontrollen fiel es nicht signifikant (Tab. 7 u. 8, Abb.12). Auch dies spricht dafür, daß in unseren Versuchen das Venenvolumen in erster Linie durch den hydrostatischen Druck des Interstitiums beeinflusst wurde. Der Gewebedruck steigt innerhalb der Versuchsdauer um so stärker, je größer die Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium ist. Das Ödem war bei Etacrynsäure/Benzaron-Versuchen am schwächsten, stärker ausgeprägt bei den Etacrynsäure-Kontrollen und bei den Äthoxysklerol^R-Versuchen am massivsten. Dementsprechend nahm das Venenvolumen nicht, kaum und deutlich ab, wobei sich die Volumina bei Äthoxysklerol^R-Kontrollen und Äthoxysklerol^R/Benzaron kaum mehr unterschieden. Dies dürfte daran liegen, daß hier schon ein Maximalwert für den hydrostatischen Gewebedruck erreicht war, so daß auch eine große Volumenzunahme nur noch minimale Auswirkungen darauf hatte (GUYTON 1972).

Beurteilung des Venentonus

Der Venentonus ergibt sich durch den Quotienten aus transmuralen Druck

$$P_t = p_{ven} - P_G \text{ und Querschnitt } Q = \frac{Vol_{ven}}{L_{ven}} \text{ zu}$$
$$VT = \epsilon \cdot \frac{(p_{ven} - P_G) \cdot L_{ven}}{Vol_{ven}} \quad (\text{FELIX et al. 1971})$$

VT : Venentonus

ϵ : Materialkonstante, die die elastischen und kontraktilen Eigenschaften der Venenwand berücksichtigt.

p_{ven} : venöser Ausflußdruck

P_G : Umgebungsdruck

L_{ven} : Länge der Venen

Vol_{ven} : Venenvolumen

Die Druck/Volumen-Abhängigkeit des Venentonus eignet sich zur Beurteilung von Venenreaktionen, unter der Voraussetzung, daß sich entweder nur Druck und Volumen oder beide Größen entgegengesetzt ändern.

Benzaron hatte keine Auswirkungen auf den Venentonus. Denkbar wäre eine Beeinflussung durch die ödematöse Substanz bzw. durch die Gefäßschädigung selbst. Da sich aber, wahrscheinlich mit Ausnahme von L_{ven} , in obiger Gleichung alle Faktoren veränderten und Zähler und Nenner gleichsinnige Abweichungen zeigen ist eine Beurteilung von Venenreaktionen über das Venenvolumen im Ödem nicht möglich. Am ehesten erlauben dies die Etacrynsäure/Benzaron-Versuche. Bei fallendem transmuralen Druck blieb das Volumen konstant, was einer durch die ödematöse Substanz ausgelösten Erschlaffung der Venenbedarf. Es kann aber nicht unbedingt vorausgesetzt werden, daß die Eigenschaften der Gefäßwand nach deren Alteration konstant geblieben sind.

3. CFC

Während der "Beinspülung" stieg der CFC stark an mit Ausnahme der Etacrynsäure/Benzaron-Versuche (Abb.13). Der CFC gibt die Größen der kapillären Austauschfläche an, auf die folgende Faktoren Einfluß nehmen (PAPPENHEIMER 1951, RENKIN 1965, DIANA 1970):

a) Die am Flüssigkeitsaustausch beteiligte Kapillaroberfläche.

Sie ändert sich mit der Zahl durchströmter Kapillaren. Bei strömungskonstanter Perfusion geht dies mit einer Kapillardruckänderung parallel, da ein anderer Gesamtquerschnitt der Endstrombahn resultiert. Insbesondere bei den Etacrynsäureversuchen verminderte sich der isogravimetrische Kapillardruck im Ödem, was eine Zunahme der kapillären Oberfläche und des CFC erklären könnte. Die Höhe des Kapillardrucks (siehe dort) bestimmen aber andere Größen mit, so daß die CFC-Zunahme nur zum geringen Teil dadurch zu erklären ist. Dies zeigt sich auch darin, daß bei den Etacrynsäure/Benzaron-Versuchen sich der geringste CFC-Anstieg ergab, obwohl die deutlichste Kapillardruckerniedrigung zu beobachten war.

b) Die Kapillarpermeabilität.

Die beabsichtigte Schädigung des Endothels erhöhte die Durchlässigkeit der Kapillaren und ist somit als Hauptgrund für die CFC-Steigerung anzusehen. Die unter Benzaron geringere Wirkung von Äthoxysklerol^R und Etacrynsäure mit verminderter Permeabilitätszunahme führte zu einem weniger starken Zuwachs des CFC.

Die Druckdifferenz zwischen hydrostatischem und onkotischem Druck von Plasma und Interstitium beschreibt den Flüssigkeitsaustausch in der terminalen Strombahn (PAPPENHEIMER 1948). Normalerweise ist der interstitielle Druck zu vernachlässigen. Hydrostatischer und onkotischer Druck liegen nahe Null (KJELLMER 1964, LANDIS und PAPPENHEIMER 1963). Der Vergleich der Messungen des CFC im Ödem mit den Ausgangswerten setzt voraus, daß sich der interstitielle Druck nicht ändert.

Die Entwicklung eines Ödems ist abhängig von der Zeit und der Menge filtrierter Flüssigkeit. Mit forcierter und andauernder Filtration steigt der hydrostatische Druck des Gewebes und wirkt ihr entgegen. Das erklärt den Abfall des CFC im Ödem gegenüber den berechneten Werten während der "Beinspülung". Der CFC lag relativ um so niedriger, je ausgeprägter das Ödem war. Über die absoluten Werte gab er keine Auskunft mehr, vielleicht mit Ausnahme der Etacrynsäure/Benzaron-Versuche. Hier erfolgte ein kontinuierlicher Anstieg des CFC. Grund dafür mag sein, daß sich der anwachsende hydrostatische Gewebedruck erst ab einer Flüssigkeitsmenge, die 30 % des ursprünglichen Gewichts der Extremität entspricht auf den CFC auswirkt (PAPPENHEIMER 1948).

Demgegenüber spielen Veränderungen der kolloidosmotischen Wasseranziehung des Interstitiums eine geringere Rolle in Hinsicht auf den CFC. Dieser veränderte sich erst nach lange bestehendem Ungleichgewicht im Flüssigkeitsaustausch (PAPPENHEIMER 1948). Dies gilt bei für Eiweiß undurchlässiger Kapillarmembran. Der Austritt von Ptrotein hat aber keine Auswirkungen, da dementsprechend Wasser übertritt; die Filtration wird im Ödem zunehmend durch Osmose verstärkt.

4. Isogravimetrischer Kapillardruck

Bei für Eiweiß undurchlässiger Kapillarmembran wird der mittlere Kapillardruck, der mit der Zero-flow-Technik gemessen wird, vom Verhältnis prä- zu postkapillärem Widerstand bestimmt (DIANA 1970). Der präkapilläre Widerstand nimmt auf den Kapillardruck bei strömungskonstanter Perfusion nur Einfluß, wenn sich mit ihm der Gesamtquerschnitt der Kapillaren ändert.

Der mittlere Kapillardruck des isovolumetrischen Zustand fiel gegenüber den Ausgangswerten im Ödem ab (Tab. 11). Dies widerspricht den Beobachtungen von FELIX (1978) beim Äthoxysklerol^R- und Thiopentalödem am Katzenhinterlauf. Als Gründe für die Abweichung des mittleren isogravimetrischen Kapillardrucks sind zu besprechen:

— Eine Senkung des postkapillären Widerstands.

Für die Versuche mit Äthoxysklerol^R stieg dieser und wirkte dem Abfall des Kapillardrucks entgegen. So kommt dafür nur bei den Etacrynsäureversuchen ein geringerer Widerstand der venösen Gefäßstrecke in Frage. Inwieweit sich der Abfall des berechneten postkapillären Widerstands aber darauf beziehen läßt ist nicht endgültig zu klären.

Der Durchmesser der Kapillaren wird auch durch sehr niedrige transmurale Drucke nicht beeinflußt (ERIKSON und LISANDER 1972). So wirkt sich die Erhöhung des interstitiellen Drucks im Ödem nur über den postkapillären Widerstand steigend auf den mittleren Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand aus. Dessen weniger starker Abfall bei größerem Zuwachs des Gewebedrucks während der Versuche mit Äthoxysklerol^R zeigt die Einwirkung des postkapillären Widerstands auf.

— Eine Vergrößerung des Querschnitts des durchströmten Gebiets durch Neueröffnung von Kapillaren.

Die Öffnung oder Schließung von Kapillaren geschieht nach dem Modell der terminalen Strombahn von CHAMBERS und ZWEIFACH (1940) durch die präkapillären Sphinkteren, deren Existenz und die von arteriovenösen Kurzschlußgefäßen im

Skelettmuskel aber von HAMMERSEN (1971) auf Grund anatomischer Untersuchungen bezweifelt wird. Zumindest das Vorhandensein von funktionellen Kurzschlüssen scheint jedoch sichergestellt (SCHROEDER 1966). Das bedingt die Möglichkeit einer Öffnung und Schließung der Kapillaren, mit der eine Änderung des präkapillären Widerstands einhergeht, der aber vor allem vom Widerstand der Arteriolen bestimmt wird. Tatsächlich verminderte sich der präkapilläre Widerstand bei den Etacrynsäure-Versuchen signifikant und sank bei den Versuchen mit Äthoxysklerol^R nur etwas. Die dementsprechende Entwicklung des Kapillardrucks spricht für eine Beteiligung des präkapillären Widerstands an der Drucksenkung.

— Beim Messen des mittleren Kapillardrucks mit der Zero-flow-Technik gleicht man praktisch den hydrostatischen Druckgradienten an den effektiven kolloidosmotischen Druck der Kapillaren an. Der Vergleich so gemessener Werte unter Berücksichtigung rein hämodynamischer Faktoren setzt die Konstanz dieser Druckdifferenz voraus. Dies gilt nur für eine unversehrte kapilläre Austauschfläche, was in unseren Versuchen nicht gegeben war. Der onkotische Druck der Plasmaproteine fiel durch den Eiweißübertritt ins Interstitium (Tab. 12), der Druckgradient verminderte sich, woraus sich ein Zero-flow-Abfall folgern läßt. Je stärker der Proteinverlust des Plasmas war, desto mehr Bedeutung gewann dies für den isogravimetrischen Kapillardruck.

5. Postkapillärer Widerstand

Der postkapilläre Widerstand ist unmittelbar abhängig vom mittleren Kapillardruck, deren Abfall bei den Versuchen mit Etacrynsäure parallel geht. In den mit dem Zero-flow-Druck errechneten RPC geht ein Teil des kapillären Widerstands mit ein (JOHNSON 1965), dessen Verminderung sich hier widerspiegelt. Das Venenvolumen und der Widerstand der venösen Gefäßstrecke wichen demgegenüber wahrscheinlich nur unwesentlich ab.

Der effektive mittlere Kapillardruck verminderte sich in den Äthoxysklerol^R-Versuchen weniger bzw. kaum, während der RPC sich erhöhte. Dafür verantwortlich zu machen ist der im Ödem gestiegene interstitielle Druck, der das Venenvolumen verringerte und den Widerstand ansteigen ließ. Der wachsende hydrostatische Druck des Gewebes drückt sich also auch in der mit stärker werdendem Ödem steigenden Tendenz des postkapillären Widerstands aus.

6. Präkapillärer Widerstand

Bei den Äthoxysklerol^R-Versuchen änderte sich der präkapilläre Widerstand kaum, bei den Etacrynsäure-Versuchen fiel er signifikant ab. Dagegen fanden FELIX (1978) und WAGENBAUER (1979) einen erhöhten präkapillären Widerstand im Ödem. Dies ließ der gestiegene interstitielle Druck auch erwarten. Die Abnahme des präkapillären Widerstands ist bei strömungskonstanter Perfusion auf einen verringerten Tonus der arteriellen Widerstandsgefäße zurückzuführen. Die gefäßschädigende Substanz oder die Schädigung selbst mußten deren Erschlaffung bewirkt haben, was sich um so mehr bemerkbar macht, je weniger Einfluß der interstitielle Druck auf den präkapillären Widerstand nimmt. Inwieweit die besprochene Eröffnung präkapillärer Sphinkteren oder deren funktionelle Korrelate Anteil an der Widerstandsabnahme hatten, läßt sich auch aus anderen Untersuchungen, die über dieses Verhältnis Aufschluß geben könnten (JOHNSON 1967) nicht ersehen.

Auf die Gefäßwirkungen der Etacrynsäure an der Niere wurde schon hingewiesen. Doch auch eine Dilatation entsprechend der Gefäßreaktion auf entzündliche Reize ist denkbar. Eine Lumeneinengung durch endotheliale Quellung (FELIX 1978) kann aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Auswirkungen von Benzaron auf den präkapillären Widerstand und mittleren Blutdruck

DELTOUR et al. (1964) beobachteten an der Ratte, sowie nach i.a.-Applikation von 0,1 - 0,5 mg/kg am narkotisierten Hund eine

vasodilatierende Wirkung des Benzaron und einen daraus resultierenden vorübergehenden Blutdruckabfall unterschiedlicher Stärke bei Dosen von 1 - 10 mg/kg i.v.

Entgegen diesen Untersuchungen konnten wir eher eine Vaskonstriktion feststellen. Der Perfusionsdruck stieg nach Benzaron signifikant, doch auch bei den Kontrollen war dieser erhöht, so daß nicht unbedingt Benzaron für den vergrößerten präkapillären Widerstand verantwortlich zu machen ist. Eine Beeinflussung des Blutdrucks trat nicht auf.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

An der von der normalen Durchblutung ausgeschlossenen, mittels einer Rollpumpe strömungskonstant perfundierten hinteren Extremität der Katze wurde die Wirkung von Benzaron auf die durch Äthoxysklerol^R und Etacrynsäure erzeugten morphologischen Ödeme untersucht.

Quantitative Bestimmungen des Flüssigkeits- und Eiweißgehalts von Haut und Muskulatur wurden durchgeführt. Dazu wurden die Plasmaproteine mit Evansblue markiert. Die Differenz der Farbstoffkonzentration von Gewebeproben der perfundierten Extremität und des unversehrten "Kontrollbeins" zeigte das Ausmaß des Eiweißübertritts; Frischgewicht und Trockengewicht gaben Auskunft über das Volumen der Ödemflüssigkeit.

Die Registrierung von venösem Ausflußdruck und Blutvolumen im Überlaufgefäß, sowie die Messung von Venenvolumen, kapillärem Filtrationskoeffizienten und mittlerem Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand ließen Aussagen über transkapillären Flüssigkeitsaustausch und Venenreaktionen zu. Der fortlaufend registrierte Perfusionsdruck war Maß für arterielle Widerstandsänderungen.

Äthoxysklerol^R 0,025 % erzeugte massive Ödeme, die durch Benzaron signifikant vermindert wurden. Etacrynsäure 0,1 % ist nicht so ödematös wirksam. Darauf wurde die hier weniger deutliche Hemmung des Flüssigkeits- und Eiweißübertritts durch Benzaron zurückgeführt, das seinen antiödematösen Effekt durch direkte Wirkungen auf die Kapillarmembran entfaltet, deren Permeabilität gesenkt wird.

Ein beim Äthoxysklerol^R-Ödem erhöhter hydrostatischer Druck des Gewebes verminderte das Venenvolumen und erhöhte den postkapillären Widerstand. Aus dem selben Grund entsprachen die für den CFC im Ödem gemessenen Werte nicht mehr den wahren Verhältnissen.

Die Etacrynsäure-Versuche bestätigten den Einfluß des interstitiellen Drucks auf diese Größen. Durch dessen geringeren Anstieg bei weniger ausgeprägtem Ödem waren die gemessenen, erhöhten

CFC-Werte quantitativ aussagekräftiger. Auch wurden dadurch Auswirkungen der ödemerzeugenden Substanz oder der Alteration der Gefäßwand auf mittleren Kapillardruck, post- und präkapillären Widerstand eher beurteilbar.

Hier verminderte sich der Widerstand entlang der Gefäßstrecke und der mittlere Kapillardruck sank dementsprechend, was auf Gefäßreaktionen zurückgeführt wurde.

Ein diskreter flüchtiger Anstieg des präkapillären Widerstands durch Benzaron wurde beobachtet. Ansonsten hatte die Benzarongabe selbst keinen Einfluß auf Kreislaufgrößen und den transkapillären Flüssigkeitsaustausch.

VIII.LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdel-Sayed, W.A.,
Aboud, F.M.
Calvelo, M.G.
Effect of local cooling on
responsivness of muscular and
cutaneous arteries and veins.
Am.J.Physiol. 219, 1772-1778
(1971)
2. Aichinger, F.,
Giss, G.
Vogel, G.
Neue Befunde zur Pharmakodynamik
von Bioflavonoiden und des Roß-
kastanien-Saponins Aescin als
Grundlage ihrer Anwendung in der
Therapie.
Arzneimittelforsch. 14, 892 (1964)
3. Ambrose, A.M.,
De Eds, F.
Effect of rutin on permeability of
cutaneous capillaries.
J.Pharmakol.Exp.Therapeutics, 90,
35, (1947)
4. Beach, V.L.,
Steinetz, B.G.
Quantitative measurement of evans-
blue space in the tissues of the
rat: influence of 5-hydroxytrypt-
amin antagonists and phenelzine
on experimental inflammation.
J.Pharmacol. 131, 450 (1961)
5. Birtch, A.G.,
Zakheim, R.M.,
Jones, L.G.,
Barger, A.C.
Redistribution of renal blood flow
produced by furosemid and etacrynic
acid.
Circulation Research, 21, 869 (1967)
6. Binon, F.
Chemie des Benzarone (Fragivix). In:
Erg. d. Angiologie 11, 79 (1976)
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart -
New York 1976
7. Broekhuysen, J.
Pharmakokinetik von Fragivix beim
Tier und beim Menschen.
Erg. d. Angiologie 11, 97 (1976)
8. Burn, J.H.
Hobbs, R.
Mechanisme of arterial spasm fol-
lowing intra-arterial injection of
thiopentone.
Lancet 1, 1112 (1959)
9. Chambers, R.,
Zweifach, B.W.
Capillary endothelial cement in
relation to permeability.
J. Cell and Comp. Physiol., 15,
225 (1940)
10. Chaillet, F.
Barchewitz, G.,
Charlier, R.,
Guilbert, A.,
Colot, M.,
Deltour, G.
Recherches dans la série des benzo-
furannes XLIII: Propriétés angéio-
trophiques, anti-inflammatoires et
fibrinolytiques de la benzarone.
Arzneimittelforsch. 2, 358 (1970)

11. Charlier, R.,
Hosslet, A.,
Canivet, L.
Investigations experimentales sur
la perméabilité capillaire.
Arch.Int.Physiol.Biochem. 71, 51
(1963)
12. Charlier, R.,
Hosslet, A.,
Colot, M.
Investigations experimentales sur
la fragilité vasculaire.
Arch.Int.Physiol.Biochem. 71, 1
(1963)
13. Cobbold, A.,
Folchow, B.,
Kjellmer, J.,
Mellander, S.
Nervous and local chemical control
of precapillary sphincters in
skeletal muscles all measured by
filtration coefficient.
Acta physiol. scand. 57, 180 (1963)
14. Danielli, J.F.,
Dankhurst, K.G.A.,
Riddiford, A.C.
Surface phenomen in chemistry and
biology.
Pergamon Press, London, New York,
Paris, Los Angeles (1958)
15. Deltour, G.,
Binon, F.,
Charlier, R.
Recherches dans la série des
benzofurannes VIII. Effects des
certains dérivés benzofuranniques
sur la fragilité et la perméabilité
capillaires.
Arch.Int.Pharmacodyn. 145, 356 (1963)
16. Deltour, G.,
Charlier, R.,
Binon, F.
Recherches dans la série des benzo-
furannes X. Etude pharmacologique
et toxicologique de L' Ethyl-2
(hydroxy-4' benzoyl)-3-benzofuranne.
Arch.Int.Pharmacodyn. 154, 94 (1965)
17. Diana, J.N.
Capillary pressure and filtration
coefficient during isoproterenol
infusion.
Am.J. of Physiol. 219, 1574 (1970)
18. Erikson, E.,
Lisander, B.
Low flow states in the microvessels
of skeletal muscle in cat.
Acta.physiol.scand. 86, 203 (1972)
19. Failhaber, H.D.
Pharmakologie und therapeutische
Eigenschaften der Etacrynsäure.
Das dt. Gesundheitswesen, 35, 1633
(1967)
20. Felix, W.
Strömungsmessung mit Thermistoren.
Arch.exp.Path.Pharm. 244, 484 (1964)
21. Felix, W.
Wirkungsmechanismus der internen
Therapie mit Venopharmaka.
Dtsch.med.Journal 21, 456 (1970)

22. Felix, W.,
Remien, J.,
Hällfritzsch, K. Zur Messung von Venenreaktionen im
Tierversuch.
Pflügers Arch. 329, 352 (1971)
23. Felix, W. Zum Mechanismus der antiödematösen
Wirkung von O- β -HR.
Dtsch.med.Journal 5, 403 (1972)
24. Felix, W.,
Manz, M. Über den Einfluß von Triamteren
und Bemetezid auf den trans-
kapillären Flüssigkeitsaustausch.
Med. Welt 21, 1043 (1975)
25. Felix, W. Zur Wirkung von O-(β -Hydroxyethyl)-
rutosiden auf die Ödembildung durch
Äthoxysklerol und Thiopental am
Hinterlauf der Katze.
In: O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside
experimentelle und klinische Ergeb-
nisse.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg
New York (1978)
26. Fischer, H. Die Pharmakotherapie der chronisch-
venösen Insuffizienz. III. Inter-
nationaler Phlebologenkongress
Berlin 1969.
Erg. d. Angiologie, Bd. 4
27. Gross, F. Unspezifische Beeinflussung ent-
zündlicher Reaktionen.
Schweizerische Med. Wochenschrift
27, 697 (1950)
28. Guyton, A.C.
Granger, H.J.,
Taylor, A.E. Interstitial fluid pressure:
II. Pressure-volume curves of inter-
stitial space.
Circulat. Res. 16, 452 (1965)
29. Hansen, T. A self-recording electronic osmo-
meter for quick, direct measurement
of colloid-osmotic pressure in
small samples.
Acta physiol. scand. 53, 197 (1961)
30. Hammersen, F.,
Möhring, E. Der Feinbau der Endstrombahn beim
Dextranödem und deren Beeinflussung
durch HR.
Fortschr. d. Med. 20, 925 (1968)
31. Hammersen, F.,
Frithjof, Anatomie der terminalen Strombahn.
Muser-Feinbau-Funktion
Urban und Schwarzenberg, München -
Berlin - Wien (1971)

32. Hauck, G.,
Schröder, H. Vitalmikroskopische Untersuchungen zur Lokalisation der Eiweißkörperpermeabilität an der Endstrombahn von Warmblütern.
Pflügers Arch. 312, 32 (1969)
33. Hentschel, O. Die Varizenverödung. Verödungstherapie mit Äthoxysklerol. Eigendruck der Chem. Fabrik Kreussler & Co. GmbH, 3. Aufl. (1973)
34. Holt, I.P. The collaps factor in the measurement of venous pressure: the flow of fluid through collapsible tubes.
Am.J.Physiol. 134, 292 (1941)
35. Imhoff, E. Zbl. f. Phlebologie 7, 103 (1968)
In: Santler, R. Zur Verödungstherapie (Eine kritische Studie)
Verlag d. Wiener Medizinischen Akademie, Wien (1969)
36. Johnson, P.C.,
Hanson, K.M. Relation between venous pressure and blood volume in the intestine.
Am.J.Physiol. 104, 31 (1963)
37. Johnson, P.C.,
Wayland, H. Regulation of blood flow in single capillaries.
Am.J.Physiol. 212, 1405 (1967)
38. Johnson, P.C. Effect of venous pressure on mean capillary pressure and vascular resistance in the intestine.
Circulation Res. 16, 294 (1965)
39. Kjellmer, J. An indirect method for estimating tissue pressure with special reference to tissue pressure in muscle during exercise.
Acta physiol. scand. 62, 31 (1964)
40. Landis, E.M.
Pappenheimer, J.R. Exchange of substances through the capillary walls.
Handbook of Physiology, Circulation II chap., 29 pp., 916
Am. Physiol. soc., Washington (1963)
41. Lorenz, D.,
Reiffer, F. Die Ödemhemmende Wirksamkeit von Aescin und Buphenin bei cutaner Anwendung am Kaolin-Ödem der Rattenpfote.
Arzneimittelforsch. 8, 1083 (1967)
42. Manz, M. Wirkung von Dihydroergotamin auf Venen und Arterien im Hinterlauf der Katze in Chloralosenarkose.
Med. Diss., München (1975)

54. Singer,
Nicolson,
The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science 175, 720 (1972)
In: Ganong, W.F., Lehrbuch d. Med. Physiologie, Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York (1974)
55. Schneider, W.
Zur Pathophysiologie der venösen Insuffizienz unter Berücksichtigung der lymphovenösen Beziehungen. Erg. d. Angiologie 11, 3 (1976)
56. Schneider, W.,
Fischer, H.
Die chronisch-venöse Insuffizienz. Enke Verlag, Stuttgart (1969)
57. Schneider, W.,
Fischer, H.
Zur Frage arterieller Gefäßschädigungen durch Varizenverödungsmittel und ihrer Verhütung. Phlebologie u. Proktologie 1, 57 (1973)
58. Schroeder, W.
Nutritive und nicht-nutritive Skelettmuskeldurchblutung. Arch. f. Kreislaufforsch. 49, 36 (1966)
59. Starling, E.H.
On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J.Physiol. 19, 312 (1886)
60. Vincent, Y.C.
R.Soc.Biol., 153, 1825 (1959)
In: Charlier, R., Hosslet, A., Canivet, L., Investigations experimentales sur la permeabilité capillaire. Arch.Int.Physiol.Biochem. 71, 51 (1963)
61. Wagenbauer, B.
Über die Wirkung von Thiopental und Carrageenin auf den transkapillären Flüssigkeitsaustausch in der hinteren Extremität der Katze. Med. Diss., München (1979)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 12. November 1953 als zweiter Sohn des Kaufmanns Hans Zollner und dessen Ehefrau Barbara, geb. Zwack, in München geboren.

Von 1960 - 64 besuchte ich die Volksschule an der Grandlstraße, um von dort an das Max-Planck-Gymnasium München-Pasing überzuwechseln, an dem ich 1973 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1973 nahm ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität München auf und beendete dies im Februar 1979 mit dem Staatsexamen. Anfang 1975 wurde ich in die Begabtenförderung der Konrad-Adenauer-Stiftung aufgenommen.

Nach Abschluß des Studiums war ich von Juni 1979 bis August 1980 im Rahmen der Wehrpflicht als Zahnarzt bei der Bundeswehr beschäftigt. Danach arbeitete ich zunächst bis Januar 1981 als Ausbildungsassistent in einer zahnärztlichen Praxis und seitdem in einer kieferchirurgischen Fachpraxis in München.

Den experimentellen Teil dieser Arbeit führte ich von August 1977 bis Januar 1978 durch.

